FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE : 1978 THÈSE N° 41

LES LYMPHOMES MALINS DU CORPS THYROÏDE ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

(à propos de six observations)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 29 Mars 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Luc PERSONNIER

né le

18 Juin 1951 - AUTUN (Saône-et-Loire)

LES LYMPHOMES MALINS DU CORPS THYROÏDE

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

(A propos de six observations)

THÈSE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE : 1978 THÈSE N°

LES LYMPHOMES MALINS DU CORPS THYROÏDE ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

(à propos de six observations)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 29 Mars 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Luc PERSONNIER

né le

18 Juin 1951 - AUTUN - (Saône-et-Loire)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur Honoraire
M. F. BARON : Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse :	P. BARRY
Anatomie pathologique :	R. MICHIELS
Biochimie :	P. PADIEU
Biophysique :	P. GAILLARD
Carcinologie :	F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale	H. VIARD
Clinique Médicale :	P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale :	J. JAHIER
Clinique Médicale infantile :	M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique :	J. BALLIVET
Hépatologie - gastro entérologie :	Cl. KLEPPING
Histologie :	G. RUCART
Maladies infectieuses :	F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie :	A. MARIN
Pathologie chirurgicale :	C. FERRY
Pathologie médicale :	R. PUTELAT
Physiologie :	J. KLEPPING
Sémiologie médicale :	J. G. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Biochimie :	J. DEDREUX
Carcinologie :	J. GUERRIN
Hématologie et Maladies du sang :	A. DUZER
Médecine préventive et Santé publique, Hygiène :	M. CARON
Parasitologie :	Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale :	P. AUPECLE
Radiologie (diagnostic) :	J.P. MABILLE
Histologie :	P. ZAHND

Maîtres de Conférence agrégés

Anatomie et Organogénèse :	J.P. AUTISSIER
Anesthésiologie :	B. CAILLARD M. WILKENING
Bactériologie, virologie :	A. KAZMIERCZAK
Chirurgie générale	S. BRIET G. PIGANIOL
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire :	M. DAVID
Gynécologie et obstétrique :	J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang :	J. BONHOMME
Mathématiques, statistiques informatique médicale :	Mme L. DUSSERRE
Médecine expérimentale, Immunologie:	F. MARTIN
Médecine interne :	M. GAUDET P. LOUIS
Néphrologie :	G. RIFLE
Neurochirurgie :	A. THIERRY
Neurologie :	R. DUMAS
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :	P. GRAMMONT
Parasitologie :	P. CAMERLYNCK
Pédiatrie et Génétique Médicale :	J.L. NIVELON
Pharmacologie :	E. ESCOUSSE
Physiologie :	J.P. DIDIER
Pneumologie, Phtisiologie :	L. JEANNIN
Psychiatrie :	P. TRAPET
Radiologie, radiodiagnostic :	M. WEILLER D. BINNERT
Radiologie, radiothérapie :	J.C. HORIOT
Rhumatologie :	J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie :	J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie :	P.G. MOREAU

J U R Y

-:-:-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur R. PUTELAT

Membres : Monsieur le Professeur H. VIARD

Monsieur le Professeur R. MICHIELS

Monsieur le Professeur J. GUERRIN

Membre invité : Monsieur le Docteur J. F. KNOPF

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur PUTELAT

Durant les quelques mois passés dans son service, durant nos années d'étude, nous avons apprécié sa personnalité chaleureuse, la clarté et l'attrait de son enseignement.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail, nous espérons ne point l'avoir déçu.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance, et de toute l'estime que nous lui portons.

A Monsieur le Professeur VIARD

Il a accepté avec beaucoup d'amabilité d'être notre juge l'évocation de sa contrée d'origine a ravivé les joies de notre enfance.

Nous avons apprécié la valeur de son enseignement.

Qu'il soit assuré de toute notre estime et de notre plus profond respect.

A Monsieur le Professeur MICHIELS

Sa franchise, sa bienveillance, sa rigueur dans le travail, resteront le souvenir de notre thèse.

Nous le remercions pour l'enrichissement qu'elle nous a procuré.

A Monsieur le Professeur GUERRIN

Nous avons apprécié la rigueur de son enseignement,
l'amour qu'il porte à sa discipline,
le dévouement avec lequel il nous guide durant nos études

Nous le remercions pour tous ses précieux conseils.

A Monsieur le Docteur BASTIEN

Nous le remercions pour l'amabilité avec laquelle il nous a communiqué les renseignements concernant deux de ses malades

A Monsieur le Docteur KNOPF

Nous le remercions pour la chaleur de nos relations durant ce travail, pour la spontanéité avec laquelle il nous a fait part de son expérience.

Qu'il soit assuré de notre plus profonde estime.

A Monsieur le Docteur KOECKLIN

Nous le remercions pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli et pour tous les renseignements qu'il nous a fournis.

Au Docteur BARDIN

Nous le remercions pour le dévouement avec lequel
il nous a fait part de son expérience,
pour les liens sincères qui ont pris naissance.

Au Docteur GAILLARD

Sa spontanéité, son honnêté, sa conscience professionnelle
nous ont conquis.

Au Docteur VARIOT

L'amour de ses malades fut le fil qui guida le choix
de notre adolescence.

Qu'il soit assuré de toute notre reconnaissance et
de notre profonde estime.

Que tous ceux qui les cotoieront
suivent leur exemple.

A notre Ami,

Son absence est douloureuse.
Ce travail lui est dédié,
qu'il soit le reflet du lien profond qui nous unissait.

A ma Femme,

Que la flamme qui a guidé notre labeur depuis
l'adolescence, rayonne sur nos patients notre vie durant.

A notre fille, Sophie, fruit de notre Amour.

A nos Parents,

Avec toute notre gratitude.
Que l'image que nous laisserons à nos enfants soit
le reflet de leur vie.

A nos Frères et Soeurs,
A notre Belle-Soeur,

Qu'elle soit assurée de notre reconnaissance pour sa
participation à ce travail.

A toute notre Famille,

A tous ceux qui nous sont chers, que notre Foyer reste toujours
un lieu de réconfort.

İNTRODUCTİON

Nous avons eu la chance de pouvoir réunir 6 cas de lymphomes malins thyroïdiens au Centre Hospitalier Régional de Dijon, en 11 ans. La majorité des traités classiques, ainsi que les ouvrages de spécialité ne rapportent que des cas isolés. C'est la raison pour laquelle notre Maître le Professeur PUTELAT nous a proposé comme sujet de thèse, une étude d'ensemble des lymphomes malins du corps thyroïde. Nous avons éliminé de notre étude les localisations thyroïdiennes des leucoses lymphoïdes aigües ou chroniques qui réalisent une infiltration généralement non destructrice de la glande thyroïde, à la différence des lymphosarcomes qui se manifestent par des lésions destructrices.

Les observations publiées dans la littérature depuis 50 ans, avoisinent environ 500 cas, mais sur ce chiffre 150 observations seulement seront exploitables, du fait de l'insuffisance des descriptions histopathologiques dans la plupart des cas. En parcourant les observations rapportées, il apparaît à l'évidence que le tableau clinique suscité par ces néoplasmes est souvent déroutant, que leur diagnostic histologique demeure souvent difficile, que leur cadre nosologique reste discuté.

Aussi, nous a-t-il paru intéressant à l'aide de nos observations et des cas publiés dans la littérature médicale d'effectuer une mise au point de la question.

Le plan suivant sera adopté : après un bref rappel historique, nous envisagerons successivement l'étude clinique des lymphomes malins de la glande thyroïde, leur morphologie générale, macroscopique et microscopique, les problèmes de diagnostic différentiel anatomo-clinique qu'ils posent, les facteurs évolutifs, la thérapeutique et leur signification nosologique.

HISTORIQUE

L'identification des lymphomes malins du corps thyroïde est relativement récente. Leur existence a été très longtemps contestée et leur individualisation s'est faite parallèlement à une meilleure approche de la connaissance des lymphomes malins ganglionnaires lymphatiques.

I) IDENTIFICATION DES LYMPHOMES MALINS GANGLIONNAIRES

En 1832, Thomas HODGKIN (55) fait la première description de la maladie qui porte son nom, mais il faut attendre la fin du XIXième siècle avec les travaux de REED (110) et STERNBERG (135), pour isoler la maladie de Hodgkin des autres hématosarcomes ganglionnaires.

En 1863, VIRCHOW (149), créé le terme de lymphosarcome.

En 1928, OBERLING (99), identifie les réticulosarcomes en tant que tumeurs des cellules réticulo-endothéliales et les oppose aux lymphosarcomes considérés comme des tumeurs de la lignée lymphocytaire.

A la même époque, le lymphome malin giganto-folliculaire est isolé par BRILL (1925) (16) et SYMMERS (1927) (138).

ROULET (1930) (117), puis MASSON (82) en 1956, établissent une filiation entre lymphosarcome et réticulosarcome et admettent l'existence d'une forme mixte de lymphome malin à type de lympho-réticulosarcome.

RAPPAPORT (106) en 1966, propose une classification générale des lymphomes malins non hodgkiniens.

En 1958, BURKITT (20) isole, en Afrique, la maladie qui porte son nom.

Depuis quelques années, la meilleure connaissance de la physiopathologie du lymphocyte a permis l'élaboration de nouvelles classifications histologiques des lymphomes malins, basées sur l'état fonctionnel de la cellule lymphoïde. Nous ferons un bref rappel de ces classifications histologiques dans le chapître consacré à l'étude morphologique des lymphomes malins thyroïdiens.

II) LOCALISATIONS THYROIDIENNES DES LYMPHOMES MALINS

En 1932, RICE (112) publie la première série importante de lymphosarcomes thyroïdiens. Il est suivi par PORTMAN (101), en 1941 qui rapporte 12 cas.

STOUT (136) en 1947, admet l'existence de tumeurs de type carcinomateux et de type sarcomateux. En fait, l'existence des lymphosarcomes thyroïdiens a été niée pendant de nombreuses années, et de telles tumeurs étaient considérées comme des carcinomes anaplasiques du corps thyroïde (EWING, 1940 - 38).

De nouvelles publications portant sur quelques cas isolés de lymphosarcomes et de réticulosarcomes se multiplient : DINSMORE (1949) (37), BREWER et ORR (1953) (15), LINDSAY et DAYLEY (1955) (75).

En 1956, MORTENSEN (92), place les lymphosarcomes dans la liste des métastases intrathyroïdiennes. Pour cet auteur, les lymphosarcomes sont avec les cancers du sein et les cancers du poumon, les trois causes essentielles de tumeurs secondaires intrathyroïdiennes. En 1962, SHIMAOKA (124) collige dans la littérature 188 cas de métastases thyroïdiennes dont 32 cas concernent les lymphomes malins.

MEISSNER (1962) (87) définit les critères histopathologiques permettant selon lui de distinguer les carcinomes thyroïdiens anaplasiques, des lymphomes malins primaires de la glande thyroïde.

En fait, les études ultrastructurales, les techniques d'immunofluorescence ont permis d'affirmer l'existence des lymphosarcomes thyroïdiens et de les distinguer dans les cas difficiles des carcinomes anaplasiques du corps thyroïde (TAYLOR 1976 - 142 ; BURKE et BUTLER, 1977 - 19).

OBSERVATIONS

Résumé de l'observation n° 75-83 (cas n° 1)

- Mars 1966 : goître diffus avec euthyroïdie. Patiente de 38 ans . nodule froid médian à la scintigraphie. Thyroïdectomie subtotale ; diagnostic anatomopathologique : hyperplasie thyroïdienne diffuse.

- Octobre 1972 : tumeur latéro-cervicale droite adhérente au sterno-cléido-mastoïdien ; encoche du lobe droit identique à celle de 1970. Exérèse impossible. Histologie : carcinome thyroïdien indifférencié. Cobalt-thérapie.

- Janvier 1975 : absence de récidive thyroïdienne ou ganglionnaire à l'examen, image résiduelle thyroïdienne importante à la cartographie. Absence de métastases.
  Révision des lames histologiques : goître bénin en 1966 confirmé;sur celles de 1975 lymphome malin de la glande thyroïde à grandes cellules non encochées de LUKES et COLLINS.

- Janvier 1976 : pas de récidive. Absence de métastases.

Observation :

Mme B..., est adressée au Professeur PUTELAT, le 19/01/1975 pour bilan d'un carcinome thyroïdien indifférencié opéré deux ans auparavant, alors qu'elle était âgée de 38 ans.
Dans ses antécédents : son père est mort à 53 ans d'un cancer de la trachée. Un frère mort de leucémie à 43 ans.

- Elle n'a présenté personnellement, aucune pathologie jusqu'en 1965 où elle consulte le Professeur GUINET à Lyon pour un "goître" euthyroïdien, qui par son volume et surtout l'existence d'un nodule froid médian à la cartographie imposait une intervention chirurgicale.
- En Avril 1966, thyroïdectomie subtotale à Besançon. L'examen anatomopathologique (coupes n° 66.0570) montrait "une hyperplasie thyroïdienne diffuse, macrovésiculaire présentant de très nombreuses zônes édificatrices en coussins de Sanderson".
- En 1970, un bilan de contrôle avec cartographie thyroïdienne est normal.
- Fin Octobre 1972, consultation auprès du Professeur GUINET en raison de l'apparition dans les semaines précédentes, d'une tumeur latéro-cervicale droite adhérente au sterno-cléido-mastoïdien. Le bilan fonctionnel thyroïdien était normal, la cartographie révèlait une encoche du lobe droit, mais sans aucune modification par rapport à celle effectuée deux ans

auparavant, ce qui semblait éliminer une récidive thyroïdienne.

- Le Professeur GILLES intervient le 6 Décembre 1972 :
  Présence d'une masse tumorale de la taille d'une noix au bord externe du sterno-cléido-mastoïdien droit. Les deux moignons thyroïdiens qui paraissent intéressés par la tumeur sont biopsiés
  Aucune exérèse n'est pratiquée en raison de l'extension à la gouttière vasculaire, ce qui rend impossible la dissection de l'artère carotide primitive sans risques importants.
- Examen anatomopathologique, Docteur MARQUET (coupes n° 72.6609).
  Macroscopiquement : présence d'un engouement de toute la région thyroïdienne, les deux lobes thyroïdiens sont bosselés, irréguliers, soudés aux structures péricapsulaires. Quelques nodules distincts du corps thyroïde occupent la gouttière jugulo-carotidienne droite le plus gros ayant la taille d'un oeuf de pigeon. Trois biopsies : l'une sur ce nodule, les deux autres sur les lobes droit et gauche.
  A l'examen extemporané, prolifération cellulaire très dense, manifestement néoplasique, astructurée, constituée de petits éléments cellulaires évoquant un lymphosarcome. on retrouve ces éléments après inclusion : cellules relativement petites à cytoplasme souvent mal limité. Noyau réniforme, encoché ou bourgeonnant avec un ou deux nucléoles volumineux et une chromatine assez grossière marginée. Le néoplasme s'étend en nappes astructurées envahissant les structures aponévrotiques et musculaires. La réticuline fait apparaître une structure cordonale nette et il semble exister quelques orientations glanduliformes.
  Conclusion : il est difficile de trancher entre hématosarcome et carcinome thyroïdien indifférencié. C'est cependant ce dernier qu'évoquent le plus les images observées.
- La patiente retourne à Besançon avec un traitement freinateur par 4 cp/j de Cynomel. Elle y subit une télécobalt-thérapie à raison de 5 000 rads au médiastin supérieur et aux aires ganglionnaires cervicales, ainsi qu'une surimpression de 1 000 rads au niveau de la loge thyroïdienne. Le traitement bien toléré se termine le 3/04/1973.

- Le 25/01/1975, hospitalisation dans le service du Professeur PUTELAT pour un bilan :
  . Présence d'une obésité remontant à son unique grossesse, poids : 91 kg, taille : 1,62 m. Oligoménorrhée depuis quelques mois.
  . Absence de signes fonctionnels thyroïdiens.
  . Persistance d'un moignon très important à droite à la palpation cervicale. Aires ganglionnaires libres, pas d'autre anomalie.
  . Cholestérol à 3,10 g. Exploration thyroïdienne, Professeur GAILLARD : la fixation (8 % à la 2ième heure ; 24 % à la 24ième heure) et le PBI (3,6 mcg) sont abaissés. La T 4 (3,5 mcg) est diminuée, mais le test à la T 3 (370 ng) est normal. Les scintigraphies cervicales montrent une thyroïde presque totalement régénérée et les scintigraphies totales font discuter une fixation sur le sommet du poumon droit.
  . Une scintigraphie globale au technécium le 24/01/1975 montre une fixation anormale au niveau des vertèbres dorsales, de l'épaule droite, de l'arc antérieur de la 10 ième côte, de l'épine iliaque gauche. En fait, aucun des bilans radiographiques pratiqués ultérieurement ne confirmera ces localisations secondaires.
  . Absence d'anticorps antithyroïdiens. VS à 6 mm à la 1re heure et 16 mm à la 2ième heure.Glycémie, azotémie, NF normales. L'évolution favorable de ce cancer, opéré 2 ans auparavant, tant sur le plan local que général contrastait avec le diagnostic de carcinome anaplasique. L'hypothèse d'un cancer médullaire était envisagée,toutefois la patiente ne présentait pas de diarrhée.
- Un réexamen des lames anatomopathologiques est demandé au Professeur MICHIELS le 11/02/1975 :
  1) Les coupes n° 66.0570 ne posent aucun problème : goître colloïde macrovésiculaire avec quelques îlots d'hyperplasie fonctionnelle. Aucune image suspecte de malignité.
  2) Les coupes n° 72.6609 sont par contre d'interprétation plus difficile : Il faut tout d'abord noter que les tissus prélevés

ne contiennent aucun parenchyme thyroïdien. Ils sont constitués par une prolifération monomorphe de cellules arrondies très différenciées aux contours peu nets et au cytoplasme peu abondant. Ces éléments sont entre autre munis d'un noyau pâle, à chromatine poussièreuse, entourant un ou deux nucléoles bien visibles. Ils s'organisent en nappes denses ou en travées, dissociant les fibres musculaires striées de voisinage qui s'atrophient et dégénèrent à leur contact.
Sur les colorations argentiques, la prolifération tumorale est sous-tendue par une trame réticulinique assez lâche encerclant des amas cellulaires.
L'aspect des noyaux et la connaissance de l'évolution prolongée le conduit à porter le diagnostic de lymphome à grandes cellules non encochées de LUKES et COLLINS.
Il élimine par ailleurs formellement la possibilité d'un carcinome médullaire du corps thyroïde, sur l'aspect des cellules et l'absence de stroma amyloïde.

- La patiente quittera le service avec 2 cp de thyroxine par jour Elle sera revue en consultation en novembre 1975, mai 1976, et janvier 1977 : tous les examens pratiqués furent normaux. Bon état général, pas d'adénopathie ni de splénomégalie, absence de localisation secondaire sur les radiographies de contrôle.

Résumé de l'observation n° 69-1747 (cas n° 2)

Malade de 59 ans, présentant un goître avec hypothyroïdie traitée depuis 16 ans ; augmentation de volume et dysphagie depuis 2 mois ; refoulement en arrière de la trachée ; aucune fixation n'est obtenue à la scintigraphie thyroïdienne ; thyroïdectomie totale extracapsulaire le 21/01/1970 : diagnostic anatomopathologique de carcinome anaplasique de la glande thyroïde cobalt-thérapie. Révision du diagnostic par le Professeur CABANNE le 23/11/1976 : lymphome des cellules centrofolliculaires. Malade en vie. Absence de signes d'évolution du lymphome.

Observation :

Mme M..., 59 ans, est hospitalisée le 14/01/1970 au Centre François Leclerc pour l'augmentation de volume d'un goître.

- Antécédents :
  - goître connu depuis 1954 avec hypothyroïdie traitée depuis cette époque.
  - néphrectomie gauche en 1967.
  - verrue plantaire du pied gauche traitée d'abord par radiothérapie puis exérèse.
- Hospitalisation en Janvier 1970, alors que la patiente se plaint d'une augmentation de volume de son goître depuis novembre 1969 avec gêne à la déglutition, surtout en position couchée.
- Le 19/11/1969, la fixation thyroïdienne iodée est nulle (1 % à la 1re heure ; 1 % à le 6ième heure ; 1 % à la 24ième heure) par conséquent aucune image scintigraphique valable n'a pu être obtenue. Test à la T 3 : 94 %, BPI : 8,2 mcg.
- En Janvier, la palpation révèlait une masse médiane ferme ascensionnant à la déglutition, mais sans que l'on puisse palper son pôle inférieur, ce qui évoquait un prolongement médiastinal et rétrosternal. Absence d'adénopathies palpables. Pas de dysphonie. Pas d'amaigrissement.
- Thyroïdectomie totale extracapsulaire avec curage récurrentiel bilatéral le 21/01/1970 par le Docteur GONIN : les deux lobes sont de taille normale mais très indurés, tandis que l'isthme est nettement hypertrophié et également induré ; il plonge légèrement vers le médiastin.

Début d'envahissement du feutrage pré-trachéal. Ablation de petits ganglions le long des deux récurrents. Pas d'adénopathies au niveau des gouttières carotidiennes.

- Examen anatomopathologique, Docteur BASTIEN : (n° 70.235)
  A l'examen extemporané : tissu tumoral blanc grisâtre, homogène de consistance ferme. Coloration au bleu de toluidine. La tumeur évoque un carcinome anaplasique du corps thyroïde.
  Microscopie : Il s'agit d'un carcinome anaplasique de la glande thyroïde avec de grosses cellules à cytoplasme peu abondant, centrées par un gros noyau hyperchromatique souvent échancré. Ces éléments se disposent en travées souvent anastomotiques ou en massifs denses, délimités par des tractus fibreux grêles. Le néoplasme effondre la capsule en plusieurs points et apparaît bordé par quelques petits foyers hémorragiques.
  Les deux ganglions récurrentiels sont colonisés par le même processus néoplasique.
- Administration de 8 gouttes de thyroxine matin et soir.
- Le 30/01/1970 : recherche d'anticorps antithyroïdiens positifs au 1/5 000ième par hémagglutination.
- Le 10/02/1970 : début de la télécobalt-thérapie. En 6 semaines la patiente recevra 6 200 rads aux aires ganglionnaires cervicales et 4 000 rads à la filière laryngée. Le traitement est bien supporté, si ce n'est un amaigrissement de 3 kg.
- Le 28/05/1971 ; nouveau bilan : depuis un mois, dysphagie élective aux liquides. L'examen cervical est normal. Pas d'adénopathies. Amaigrissement de 2 kg en un an. Le larynx apparait normal, il n'y a pas de paralysie récurrentielle ; la dysphagie s'explique par un sclérose pharyngée. Tomographies du larynx et radiographies de l'eosophage normales.
- Le 1/09/1972 : Absence de récidive locale au niveau de la région cervicale.
  Radiographies pulmonaires : adénopathies sus hilaires droites, aspect en cheminée du médiastin supérieur. Scintigraphie corporelle totale : discrète image de fixation de la chaîne ganglionnaire thoracique gauche. Mais les tomographies pulmonaires et de Frain sont normales.

Un curetage endo-utérin, pratiqué pour des métrorragies isolées est normal.

Du point de vue hormonal, la patiente est équilibrée avec 16 gouttes de thyroxine par jour et un comprimé de Calcamine tous les jours.

- En Février 1974, défaillance cardiaque avec un gros ventricule gauche à la radiographie, traité par 7 g/j de digitaline et 1 cp d'aldactazine tous les 2 jours.
  Les radiographies pulmonaires montrent des images réticulo-micronodulaires des deux champs pulmonaires prédominant au niveau du hile et des deux bases,alors que les radiographies antérieures étaient normales. Tomographies de Frain : pas de sténose trachéale, ni bronchique, ni d'image médiastinale d'aspect tumoral.
- En Décembre 1975 , persistance d'un gros coeur radiologique, l'aspect micronodulaire a bien diminué et persiste seulement aux bases.
- Le 23/11/1976, après consultation des anatomopathologistes du groupe de l'OERTC, le Professeur CABANNE révisait le diagnostic :
  "Il s'agit d'un lymphome à type de lymphome des cellules centrofolliculaires. D'ailleurs l'évolution clinique de cette patiente encore en vie et bien portante est en faveur de ce diagnostic".
- Consultation le 5 Juin 1977: Aucun signe évolutif.
- Le 15/12/1977, pas de récidive, pas de métastases. Bon état général.

Résumé de l'observation n° 73-359 (cas n° 3)

- Avril 1973 : tuméfaction cervicale, d'apparition récente ; absence de signes de compression. Patient de 73 ans. Euthyroïdie. Nodule froid du lobe supérieur droit. Thyroïdectomie totale bilatérale. Histologie : thyroïdite de Hashimoto ou lymphosarcome.
- Octobre 1973 : réponse complémentaire : lymphosarcome de type nodulaire probable.
- Perdu de vue.

Observation :

M. M..., 73 ans, est hospitalisé dans le service du Professeur PUTELAT en Avril 1973, en raison de l'apparition d'une tuméfaction cervicale.

- Aucun antécédent pathologique, ni médical, ni chirurgical.
- Le patient a noté l'existence de la tuméfaction cervicale depuis un an, avec augmentation plus importante du volume dans les trois derniers mois. Il ne présente ni dyspnée, ni dysphonie, ni dysphagie, ni amaigrissement récent.
- A l'examen : existence d'un nodule thyroïdien droit, mobile à la déglutition, de la grosseur d'une mandarine, ferme, homogène non douloureux, sans adénopathie satellite. Aucun signe de dysfonctionnement thyroïdien.
  Pas d'hépatosplénomégalie.
  Petit souffle systolique éjectionnel au 4ième espace intercostal gauche avec dédoublement très bref de B 2 et légère augmentation radiologique du ventricule gauche, mais sans contre-indication de la chirurgie.
- Exploration thyroïdienne le 8/03/1973 :
  . La fixation thyroïdienne est normale avec un pourcentage de fixation à 15 % à la 2ième heure ; 22 % à la 6ième heure ; 50 % à la 24ième heure.
  . Les valeurs sériques sont également normales : PBI : 6,7 mcg ; test à la T 3 : 110 %. Thyroxine libre : 110 %.
  . La scintigraphie montre une glande modérément hypertrophiée de lobe gauche homogène et dense, alors que le nodule palpé occupe la moitié supérieure du lobe droit et, est afixant.

- La VS est de 4 mm à la 1re heure ; 8 mm à la 2ième heure ; Radiographie pulmonaire normale. Les radiographies cervicales montrent un épaississement des parties molles prétrachéales, un discret refoulement vers la gauche de la trachée et de l'oesophage cervical.
- Thyroïdectomie totale bilatérale avec curetage ganglionnaire droit le 25/04/1973.
  Dr SALOFF-COSTE :
  1) Ablation de petits ganglions jugulocarotidiens droits, l'examen histologique extemporané ne montrant pas d'envahissement tumoral.
  2) Thyroïdectomie totale droite passant au large de la tumeur. Dissection du récurrent droit. Le lobe droit est dur, de la taille d'un oeuf, sa section montre qu'il est largement envahi par une tumeur d'aspect malin, mais l'examen histologique extemporané ne permet pas d'en préciser la nature.
  3) Le lobe gauche n'est pas augmenté de volume ; on y fait d'abord une thyroïdectomie subtotale comme prévu, mais devant son envahissement par la tumeur à l'examen extemporané, la thyroïdectomie est totalisée à gauche avec dissection du récurrent et ablation de ganglions. Du côté gauche, fixation de la tumeur au larynx. Les parathyroïdes ne sont pas conservées.

- L'examen anatomopathologique (n° U 8416), Dr DUSSERRE, ne permettait pas de conclure de façon formelle malgré une étude en équipe. Il hésitait entre une affection bénigne et un lymphosarcome du corps thyroïde.
- Le 16/05/1973, apparition de crises de tétanie (signes de Trousseau, Lust, Chvostek positifs, trémulations linguales et des paupières, "mains d'accoucheur") Calcémie : 61 mg, phosphorémie 49,6 mg, magnésémie 12 mg et ce, malgré l'administration depuis l'intervention de $\frac{1}{2}$ cp matin, midi et soir de Cynomel. Le cholestérol total est à 2,50 g/l.
  Nouveau bilan thyroïdien : la fixation thyroïdienne est pratiquement nulle (0,9 % à la 2ième heure ; 0,6 % à la 6ième heure ; 0,2 % à la 24ième heure) et les valeurs sériques sont très abaissées PBI : 1,3 mcg, test à la T 3 : 89 %, thyroxine libre : 78 %.

- très discrète image du lobe gauche à la scintigraphie thyroïdienne ; la scintigraphie totale montrant la présence d'iode dans l'intestin et la vessie, mais sans fixation anormale.
- Absence d'anticorps antithyroïdiens.
- Myélogramme : moelle de richesse moyenne avec réaction normoblastique modérée. Absence d'anomalies évolutives.
- Le patient sort du service avec 4 cp de Calcamine et 6 de Magné B 6.
- le 20/08/1973, prescription de 2 cp et demi de Cynomel, le réflexogramme achilléen étant à la limite supérieure de la normale 280 ms (K). La situation est moins satisfaisante sur le plan phosphocalcique : calcémie à 84 mg, phosphorémie à 45 mg ; on ajoute 3 cp de calcium au traitement antérieur.
- Le 30/10/73, réponse complémentaire du Dr DUSSERRE :
  . Examen extemporané :
    * de plusieurs petits ganglions jugulocarotidiens du pôle inférieur droit,
    * du lobe thyroïdien droit (7 x 5 x 4 cm) la dissection révélant un gros nodule blanc jaunâtre ferme, bien encapsulé,
    * pièce de lobectomie gauche (4 x 3 x 1,5 cm) formée d'un tissu brun jaunâtre de consistance ferme.

  Après coupes à la congélation, coloration au May Grünwald Giemsa, les trois ganglions lymphatiques sont remaniés par des lésions inflammatoires avec envahissement métastatique. Le lobe thyroïdien droit et les nodules thyroïdiens gauches correspondent à une prolifération monomorphe d'éléments, d'allure lymphocytaire et lymphoréticulaire.

  . Microscopie : à première vue on pensait qu'il s'agissait d'un aspect particulier d'une maladie de Hashimoto ; en fait le diagnostic retenu est celui de lymphome malin de type lymphosarcomateux.

  L'avis du Dr GERARD-MARCHANT ayant été demandé, ce dernier répondait :

  "Je pensais comme vous à un lymphome malin de type lymphosarcomateux étant donné l'absence de métaplasie oncocytaire, des formations vésiculaires résiduelles et d'infiltration lymphocytaire permettant d'évoquer une maladie de Hashimoto.

On peut se demander si ce lymphome n'a pas une architecture nodulaire, ce qui impliquerait un pronostic plus favorable expliquant peut être l'absence de récidive".

- Le patient est ensuite perdu de vue.

Résumé de l'observation de Mme R...(cas n° 4)

- Début Mars 1977 : tuméfaction cervicale ; patiente de 71 ans. nodule froid du lobe gauche.
  Euthyroïdie. Thyroïdectomie totale bilatérale. Histologie : lymphosarcome lymphoblastique.
- 18 Avril 1977 : Ascite néoplasique, puis bourgeon gingival néoplasique.
- 29 Avril : chimiothérapie.
- 14 Juin : paralysie du moteur occulaire externe droit. Métastase cérébrale.
- Décès le 19 Juin 1977.

Observation :

Mme R..., 71 ans, est hospitalisée début Mars 1977 dans le service du Professeur VIARD, pour l'apparition brutale d'une tuméfaction cervicale.

- Depuis un mois, Mme R..., avait constaté l'existence d'une "boule cervicale" augmentant de volume sans gêne fonctionnelle hormis quelques dorsalgies. Le Professeur VIARD note une paralysie faciale gauche récente, survenue à la suite d'une douleur auriculaire, et rattachée à une paralysie zostérienne.
  L'examen révèle un volumineux goître lobaire gauche, de 6 x 6 cm, très dur, sans adénopathie satellite, avec déviation trachéale droite.
- Le Professeur PUTELAT fait pratiquer une exploration fonctionnelle et morphologique du corps thyroïde : le pourcentage de fixation au technécium est à la limite inférieure de la normale : 2,3 % à 20 mn.
  Les scintigraphies montrent un nodule froid occupant la totalité du lobe gauche.
- Une thyroïdectomie totale est réalisée le 24/03/1977 par le Professeur VIARD : il lui est impossible de trouver le plan de clivage habituel, de sorte qu'il contourne le lobe gauche du corps thyroïde par voie extracapsulaire en repénétrant dans la loge thyroïdienne en périphérie. Après section de l'isthme à droite de la trachée, il en pratique le décollement, et constate que le néoplasme a envahi quelque peu la trachée ; il passe au ras des lésions néoplasiques, en en laissant vraisemblablement du point de vue microscopique sur la trachée.

Il n'essaie pas d'isoler le récurrent gauche qui est envahi, et il est obligé de "tailler" dans la musculeuse oesophagienne pour pratiquer la lobectomie totale gauche.
A droite présence d'un petit lobe qui semble strictement sain, dont il pratique néanmoins une lobectomie totale de prudence, associée à un isolement du récurrent.

- Examens anatomopathologiques (n° HE 4170 et HE 4171),Dr KNOPF.
  . Macroscopie :
    * le lobe gauche pèse 70 g et mesure 7 x 4 x 3 cm avec un isthme de 3,5 x 2 x 1 cm. A la coupe l'ensemble de la glande et de l'isthme apparaît détruit par une formation tumorale vaguement lobulée de teinte grisâtre, de consistance très ferme, remaniée par de nombreux foyers nécrotico-hémorragiques.
    * le lobe droit pèse 8 g, mesure 3 x 1,5 x 1 cm, d'aspect normal.
  . Microscopie :
    1) Lobe thyroïdien gauche : l'aspect histologique est celui d'un lymphome malin diffus à type de lymphosarcome lymphoblastique du corps thyroïde. Présence de nombreux lymphoblastes munis d'un noyau régulier, arrondi, centré par un nucléole bien visible, à cytoplasme peu abondant très basophile. Les éléments lymphoïdes se pressent les uns contre les autres en nappes denses et apparaissent soulignés par un réseau réticulinique densifié. La tumeur détruit le lobe dans sa totalité ; il ne persiste que de très rares vésicules thyroïdiennes atrophiques en périphérie ; elle déborde la capsule pour dissocier également le tissu musculaire strié de voisinage.
    2) L'isthme est également détruit dans sa totalité par la tumeur.
    3) Le lobe droit est partiellement envahi : les vésicules thyroïdiennes centrées par une colloïde abondante, sont dissociées par des traînées, ou même de petits nodules lymphoïdes. Ces derniers sont constitués de lymphoblastes aux noyaux nucléolés et au cytoplasme très basophile.

4) La prolifération lymphoblastique dissocie d'une part la sous muqueuse oesophagienne, d'autre part les faisceaux musculaires striés au niveau des autres prélèvements.

- Dans les suites opératoires, apparition d'une hypoparathyroïdie traitée par 3 cp de Calcamine et 3 cp de Calcium ; par ailleurs, prise de 2 cp/j de Cynomel.
- La patiente est adressée au Docteur KOECKLIN pour une télécobalt-thérapie. Mais, il constate l'existence d'une ascite légèrement hémorragique à la ponction, avec à l'examen anatomo-pathologique (18/04/77, VN 5703 , Dr DUSSERRE) : présence de nombreux îlots pourvus d'un noyau ou nappes d'éléments lymphocytaires tantôt adultes, tantôt pourvus d'un noyau très hyper - chromatique arrondi et nucléolé. Ces éléments qui voisinent avec quelques hématies correspondent à l'extension péritonéale du lymphome malin.
  Présence également à l'examen de multiples adénopathies jugulo-carotidiennes bilatérales.
  A l'urographie intraveineuse, l'uretère droit est refoulé, refoulement en rapport soit avec une masse ganglionnaire soit avec une tumeur digestive.
  Puis, apparition d'un bourgeonnement gingival supérieur gauche mou, de taille 3 x 3 cm, biopsié, le 22 Avril. L'examen anatomo-pathologique (Dr DUSSERRE, n° DH 6597), montre qu'il est massivement infiltré par le lymphome malin thyroïdien précédemment diagnostiqué, l'aspect histologique étant identique.
  Une biopsie de crête iliaque faite ce même jour est normale.
- Devant un tel tableau de dissémination, un état général précaire, le Docteur KOECKLIN décide de pratiquer non pas une télécobalt-thérapie, mais une chimiothérapie dont il doute de l'efficacité étant donné le stade avancé de la maladie.
  En fait, la patiente ne recevra qu'une seule injection d'1 mg d'Endoxan et 2 mg d'Oncovin les 29 et 30 Avril.
  Elle est améliorée une quinzaine de jours, puis l'évolution est fulgurante avec apparition de multiples adénopathies cervicales et une paralysie du moteur oculaire externe droit ; l'électro-encéphalogramme pratiqué confirme la métastase cérébrale. La patiente décède le 19/06/1977 dans un état de cachexie.

Résumé de l'observation n° 68-213 (cas n° 5)

- Juin 1967, Patiente de 21 ans qui voit apparaître une tuméfaction du corps thyroïde. Nodule froid du pôle inférieur du lobe droit. Thyroïdectomie subtotale en Décembre 1967. Histologie : nodule scléro-inflammatoire bénin ; révision Janvier 1968 : maladie de Hodgkin à localisation thyroïdienne. Image médiastinale supérieure, débord latérotrachéal droit. Cobalt-thérapie.
- Octobre 1968, épisodes diarrhéïques ; rectorragies ; lavement baryté : dolichosigmoïde. Rectoscopie: bourrelet hémorroïdaire.
- Avril 1970, B C G ; intradermo-réaction positive en Février 1971
- Revue des lames histologiques en Mars 1974 : Hodgkin à forme scléro-nodulaire, stade CS II_{EA}.
- Juin 1977, pas de récidive. Pas de métastases. Début d'une grossesse.
- Décembre 1977, bilan normal.

Observation :

Mlle M..., est suivie au Centre Georges François Leclerc pour une maladie de Hodgkin du corps thyroïde découverte à 21 ans.

- Antécédents personnels : Coqueluche à 2 ans, appendicectomie à 12 ans, évidement partiel de l'oreille droite à 18 ans.
- En Juin 1967, consultation auprès du Dr DUNET à Paris pour une augmentation de volume brutale de son corps thyroïde. Un goître non secrétant est tout d'abord évoqué. Mais devant l'augmentation continuelle du volume de la glande, devant l'existence d'un nodule du pôle inférieur du lobe droit, froid à la scintigraphie, une intervention chirurgicale est pratiquée par le Dr NIVET, le 12/12/1967 :

  L'inspection évoque un épithélioma développé au niveau de l'isthme et envahissant la partie inférieure du lobe droit. Une lobectomie totale droite est pratiquée avec dissection du récurrent et ablation du pôle inférieur du lobe gauche tout en gardant sa partie haute qui est saine. A la partie inférieure de la glande, présence d'une formation kystique qui correspond soit à un prolongement rétrosternal, soit à un résidu thymique. Au niveau de l'isthme envahissement discret de la face latérale

droite de la trachée. Présence de ganglions tout le long du récurrent droit.

Examen anatomopathologique, Dr CHOME (n° 86-5470) : Polymorphisme des différents fragments prélevés avec par endroit, des vésicules thyroïdiennes contenant une colloïde nette ; ailleurs, il rencontre des formations lymphoïdes avec un tissu de granulation extrêmement inflammatoire, des plages denses compactes scléreuses et collagènes, avec des vaisseaux congestifs, des vestiges musculaires striés presque atrophiés, mais ne montrant nulle part de formation tumorale vraie ; ailleurs encore, présence de petits îlots lymphoïdes renfermant des restes d'éléments épithéliaux complètement involués, qui constituent des vestiges thymiques parfaitement bénins ; les formations ganglionnaires ne présentent que des signes inflammatoires banaux.

Il concluait donc à l'existence d'un nodule sclero-inflammatoire sans caractère épithéliomateux ou suspect, ainsi qu'à l'existence de vestiges thymiques sans caractère spécifique.

Devant la discordance entre ces résultats et les constatations opératoires, les lames sont revues par le Professeur CABANNE, qui affirme de manière formelle la lymphogranulomatose maligne.

- Le 20/02/1968, un bilan est pratiqué dans le service du Professeur GUERRIN, qui ne montre aucune anomalie à l'examen clinique, mais sur les radiographies cervicales et pulmonaires, projection de petites calcifications dans la clarté sous-glottique et débord latéral droit de la trachée dans la région intercléido-hilaire. Les tomographies confirment l'image décrite, très antérieure, bien visible sur les coupes à 13-14 cm. Il s'agit donc d'un stade II_E, d'une maladie de Hodgkin à localisation thyroïdienne et médiastinale supérieure.
- Du 19/02 au 27/03/1968, une cobalt-thérapie est réalisée (Professeur HORIOT) : irradiation sus diaphragmatique par grand champ cervico-médiastinal allant des mastoïdes au diaphragme et des deux aires axillaires (4 100 rads sur les régions cervicales et le médiastin, 3 000 rads au médiastin inférieur, 3 000 rads aux aisselles).

- Contrôle radiologique le 21/03/1968 montrant la régression de l'image médiastinale.
- La lymphographie pédieuse bilatérale est normale.
- La VS est de 20 mm à la 1re heure ; 42 mm à la 2ième heure ; le NF montre une éosinophilie à 7 %.
- En Juin 1968, nouveau bilan : pas d'hépatosplénomégalie, aires ganglionnaires libres, bon état général. VS à 6 mm à la 1re heure ; fibrinémie : 5 g/l, taux d'haptoglobine à 1,15g/l ; réflexogramme : 230 ms.
  Administration d'1 cp de thyroglobuline par jour.
- En Octobre 1968, elle présente un épisode diarrhéïque, des douleurs abdominales à type de coliques avec impression de corps étranger intra-rectal, une rectorragie.
  La rectoscopie montre uniquement un bourrelet hémorroïdaire. Le lavement baryté est normal. A la radiographie pas d'image pulmonaire ni médiastinale. Examen clinique normal.
- B C G pratiqué en Avril 1970 pour des raisons professionnelles.
- Fausse couche en Octobre 1970.
- Intradermo-réaction à 10 unités positive en Février 1971.
- Nouvelle lymphographie pédieuse normale en Février 1972.
  Consultation auprès d'un gastroentérologue pour de nouveaux épisodes diarrhéïques (15 selles par jour), avec parfois des filets de sang rouge.
  Nouvelle rectoscopie confirmant simplement le bourrelet hémorroïdaire ; le lavement baryté montre un dolichosigmoïde et un colon tranverse un peu long sans autre anomalie. Une origine thyroïdienne possible de la diarrhée est éliminée, et elle est mise sur le compte d'une colopathie fonctionnelle remontant à l'adolescence. Examen parasitaire des selles normal.
- Le 6/03/1974, revue des documents cliniques et anatomopathologiques en groupe,
  . Réponse complémentaire donnée par le Docteur BASTIEN :
  * Maladie de Hodgkin à forme scléro-nodulaire.
- La patiente sera revue régulièrement en 1974, 1975 et 1976 ; Tous les bilans seront normaux.
- Début d'une grossesse fin Juin 1977.
- Actuellement, patiente indemne de toute récidive, bon état général. Il persiste seulement quelques épisodes diarrhéïques intermittents.

Résumé de l'observation n° 69-684 (cas n° 6)

- le 7/07/1969 : Prurit généralisé depuis 6 mois ; patiente de 38 ans. Nodule thyroïdien droit palpé. Zône afixante, pôle inférieur du lobe droit. Radiographies pulmonaires : masse parahilaire gauche médiastinale. Exérèse de cette masse. Histologie : thymome pseudo-hodgkinien. Thyroïdectomie totale emportant le récurrent gauche. Histologie identique. Cobalt-thérapie.

- Le 22/04/1970 : Hépatite virale.

- Octobre 1971 : révision des lames concluant à un Hodgkin-sarcome Affirmation du diagnostic confirmé par ablation de trois adénopathies axillaires gauches envahies par le Hodgkin-sarcome typique.

- le 26/11/1971 : Laparotomie, splénectomie. Histologie : rate hodgkinienne.

- le 6/12/1971 : Cobalt-thérapie axillaire et sous diaphragmatique. Intolérence. Essai de chimiothérapie provoquant une leucopénie et la mort, le 18/12/1971 dans un tableau de toxi-infection.

Observation :

Mme R. G..., ne présentait aucun antécédent particulier.

- Apparition au début de l'année 1969 d'un prurit généralisé avec lésions de grattage, pour lequel elle consulte le 7/07/1969 le service de dermatologie (Professeur CHAPUIS). Découverte à la palpation d'un nodule thyroïdien paramédian droit, de la taille d'un oeuf de poule, sans adénopathies satellites. Elle est alors adressée au Professeur PUTELAT.

- Amaigrissement de 4 kg les trois mois précédents (poids : 55kg au 1er examen) et épisode de dysphagie transitoire en Avril.

- Présence de quelques signes végétatifs (nervosité, tremblements, moiteur des mains), et d'un souffle systolique au foyer aortique, sans irradiation aux vaisseaux du cou. Le reste de l'examen est normal pas d'hépatosplénomégalie, aires ganglionnaires libres, pas de température.

- A la radiographie pulmonaire : masse parahilaire gauche, antérieure sur le cliché de profil, du volume d'une orange, à bords réguliers, bien délimitée.

- Il n'y a pas d'hyperthyroïdie : cholestérol total : 2,06 g/l
  Réflexogramme achilléen : 260 ms, métabolisme de base : - 2 %
  P B I : 6,9 mcg %
  La fixation iodée est normale : 14 % à la 2ième heure ;
  28 % à la 6ième heure et 44 % à la 24ième heure.
  Le test à la T 3 : 96 %
  La scintigraphie thyroïdienne montre une zône hypofixante à la partie inférieure du lobe droit et aucune fixation au niveau de l'image médiastinale sur la cartographie pulmonaire.
- la VS est à 6 mm à la 1re heure.
- La bronchoscopie et la bronchographie au lipiodol sont normales.
- Le 22/10/1969, le Professeur VIARD pratique l'exérèse de la tumeur médiastinale par thoracotomie antérolatérale gauche. La plèvre est libre de ce côté. La tumeur est du volume d'une orange, développée dans le médiastin antérieur. Elle adhère fortement au péricarde à la partie supérieure du thorax gauche, et s'infiltre derrière le sternum vers la plèvre droite. Exérèse de bas en haut sans ouverture ni résection péricardique, dont le clivage est facile. Par contre, grandes difficultés au sommet du dôme pleural droit du fait des adhèrences tumorales ; Sacrifice du phrénique gauche envahi par la tumeur, qui à l'inspection apparaissait plurilobée, évoquant plus une origine ganglionnaire qu'une tumeur thymique.
- Le 27/10/1969, examen anatomopathologique (n° L 1863, Professeur MICHIELS) :
  . Macroscopiquement: la pièce opératoire pèse 560 g et mesure 10 x 9 x 6 cm avec deux prolongements, mesurant respectivement 9 x 3 cm et 6 x 5 cm. Elle est polylobée à surface irrégulière brunâtre, indurée, uniformément blanchâtre. Présence de cinq nodules adjacents de 1 à 4 cm de diamètre reliés à la tumeur par de fins tractus.
  . Microscopiquement : grand polymorphisme avec des cellules lymphoplasmocytoïdes à noyau hyperchromatique ou épithéliales, des cellules d'allure réticulaire et d'innombrables cellules géantes, franchement éosinophiles et plurinucléés, rappelant les cellules de Sternberg. Toutes ces cellules forment de vastes nappes de structure bigarrée, remaniées par de larges traînées scléro.- hyalines.

Il s'agit d'un thymome pseudo-hodgkinien encore dénommé thymome lympho-épithélial à cellules géantes.

- Le 2/12/1969, thyroïdectomie totale bilatérale par le Professeur VIARD : présence d'une tumeur de la taille d'une noix verte au niveau de chacun des pôles inférieurs de la thyroïde. Adhérences au plan superficiel ; très net prolongement du pôle inférieur gauche vers le médiastin. Thyroïdectomie totale préservant le récurrent droit disséqué de bout en bout, mais emportant le récurrent gauche envahi par la tumeur. Extirpation au pôle inférieur des deux tumeurs, de deux adénopathies grosses comme des billes.
- Examen anatomopathologique par le Professeur MICHIELS (n°L 2422)
  - Lobe thyroïdien droit de 24 g, mesurant 8,4 x 3,8 x 2 cm, déformé à son pôle inférieur par une tumeur de tissu homogène, rose pâle, mesurant 4 x 3 cm, elle-même surmontée de deux petits nodules.
  - Le lobe gauche pèse 44 g, mesure 9 x 3,5 x 3 cm, la tumeur envahissant son pôle inférieur ; elle est constituée de six petites masses arrondies ou ovalaires de diamètre variant de 0,5 à 3 cm.

  L'examen extemporané difficile, révélait une structure trabéculaire avec stroma cordonnal et images évoquant des ébauches vésiculaires, le tout suggérant un éventuel carcinome thyroïdien.
  A la microscopie : tumeur constituée de cellules réticulaires dystrophiques et d'éléments lymphocytoïdes intimement imbriquées les uns aux autres avec d'innombrables cellules géantes, le plus souvent plurinuclées, réparties en plages denses ou en cordons. Le stroma est scléro-hyalin, en fines travées pénicilliées, ou larges bandes. Les deux nodules prélevés au pôle inférieur gauche et droit sont envahis en totalité par la tumeur.
  Il s'agit donc d'un thymome pseudo-hodgkinien dont la malignité apparaît évidente, en raison de l'extension du processus du médiastin à la thyroïde.
- Sont également pratiquées, une biopsie de crête iliaque gauche et d'un ganglion axillaire gauche, non envahis par la tumeur.

- Le lendemain de l'opération, apparition de manifestations tétaniformes. La calcémie est à 75 mg, la phosphorémie à 25 mg. Mise sous traitement comprenant 4 cp/j de calcamine et de calcium, ainsi que 7 gouttes de thyroxine par jour.
- Le 15/12/1969, début de la cobalt-thérapie par le Professeur KOECKLIN : 5 500 rads aux aires cervicales en 51 jours et 32 séances,
  5 400 rads au médiastin.
- Le 22/04/1970, alors que la patiente était en bon état général apparition d'un ictère cutanéo-muqueux avec urines peu foncées, selles non décolorées, hépatomégalie lisse, élastique à deux travers de doigt ; signe de Murphy négatif.
  Les tests de Hanger (++), de Kunkel (23 divisions), Mac Lagan (3 divisions), sont positifs.
  Les transaminases sont élevées (TGO : 1 380 U/ml ; TGP : 2800 U/ml ; LDH : 780 U/ml).
  A l'électrophorèse, augmentation des gamma-globulines à 23,4 % le fer sérique est à 170 gammas ; les phosphatases acides : 2,3 U ; les phosphatases alcalines : 17,3 U ; la bilirubine totale : 75 mg/l, directe : 60 mg/l, indirecte 15 mg/l. Cholestérol : 2,32 g/l
  La seule notion de contage possible est une tranfusion pré-opératoire plusieurs mois auparavant.
- L'évolution viendra confirmer l'hypothèse d'hépatite virale puisqu'en Juin 1970 tous les examens sont redevenus normaux. Il n'y a plus d'hépatomégalie.
- Lymphographie pédieuse bilatérale en Juin 1970 normale.
- En Octobre 1971, les lames histologiques de la tumeur thymique sont revues conjointement par le Professeur MICHIELS et le Professeur GARNEAU qui concluent à une maladie de Hodgkin à localisation thymique et thyroïdienne.
- Le 5/11/1971 lors d'un nouveau bilan on constate l'apparition de trois grosses adénopathies axillaires gauches, avec réapparition du prurit depuis 3 mois sans hépatosplénomégalie ; il existe parallèlement une lymphocytopénie à 3,5 %, une éosinophilie à 2,5 % et une polynucléose à 86 %. La VS est de 11 mm à la 1re heure et de 24 mm à la 2ième heure.

. une intradermo-réaction tuberculinique à 10 U négative ;
. la radiographie pulmonaire est normale, de même que les tomographies du médiastin.
. le myélogramme est malheureusement impossible à réaliser, la ponction sternale n'ayant ramené que quelques grains de ce tissu.
. nouvelle lymphographie normale.

- Le 9/11/1971, prélèvement des trois ganglions axillaires.
Examen anatomopathologique par le Professeur MICHIELS (n° Q 2973)
Les trois ganglions apparaissent remaniès par une maladie de Hodgkin de type IV, ayant la morphologie du Hodgkin-sarcome. Le parenchyme lymphoïde est totalement détruit par une prolifération d'histiocytes et de cellules réticulaires dystrophiques : monstrueuses. Ces éléments qui font preuve d'anisocytose et d'anisocaryose, sont munis d'un ou plusieurs noyaux irréguliers encochés et nucléolés. Ils se pressent les uns contre les autres en nappes denses et apparaissent dissociés par de fines travées fibreuses. La déplétion lymphocytaire est intense car il ne persiste que de rares travées de lymphocytes adultes. L'ensemble est par ailleurs remanié par d'assez nombreux foyers de nécrose.
- La patiente est examinée par le Professeur GUERRIN qui conseille de pratiquer une laparotomie exploratrice avec splénectomie, réalisée le 26/11/1971.
La rate est envahie par la maladie de Hodgkin puisque, sur l'une des lames anatomopathologiques (n° Q 3 256-7-8), une cellule de Sternberg typique est découverte. Par contre, les ganglions coliques, de la chaîne lombo-aortique et prérénale gauche sont indemnes ; il en est de même des biopsies hépatiques.
- Des radiographies de bassin et de colonne dorso-lombaire sont normales.
- Une irradiation des chaînes axillaires et de la région sous diaphragmatique est débutée le 6 Décembre par le Docteur KOECKLIN, mais elle doit être arrêtée 3 jours plus tard devant l'apparition d'un épanchement pleural bilatéral, qui ne contenait aucune cellule néoplasique à l'examen cytologique.

- Une chimiothérapie est décidée, comprenant 10 mg de Caryolysine et 2 mg d'Oncovin le 1er et le 7ième jour avec 60 mg de Solumédrol tous les jours. En fait, la patiente ne recevra que la 1re injection, en raison d'une chute brutale de leucocytes à 1 450 puis à 100, chute des plaquettes à 67 000, des polynucléaires neutrophiles à 25 %. Apparition ensuite d'une température à 38-39 degrés avec lymphocytose à 70 %, fibrinémie à 27 g et décès le 18 Décembre 1971 dans un tableau de toxi-infection : diarrhée, hématémèse de sang noir, hyperthermie à 41 degrés, ce malgré des injections intraveineuses de Gentalline et de Totapen. Par ailleurs, présence d'ulcérations cutanées diffuses ayant fait penser à une varicelle maligne sous cortico-chimiothérapie.

TABLEAU N° 1

nom	âge	sexe	1er signe	S.F.*	explor. thyroïde	chirurgie	diagnostic histologique	cobalt-thérapie chimiothérapie	évolution
Mme B. Cas 1	38 ans	F	↑volume 1 mois . goître simple opéré à 31 ans	—	. encoche moignon lobe droit	. thyroïdectomie subtotale 1966 . biopsies 1973	. goître simple 1966 . carcinome anaplasique révision : . lymphosarcome à cellules non encochées de LUKES et COLLINS	. 5 000 rads ganglions cervicaux médiastin sup. . 6 000 rads thyroïde	4 ans RAS
Mme M. Cas 2	59 ans	F	↑volume goître 16 ans . début 2-3sem.	dys-phagie	. scinti-graphie impossible	. thyroïdectomie totale . curage récurrentiel bilatéral	. carcinome anaplasique à grandes cellules révision : . lymphome malin des cellules centro-folliculaires	. 6 200 rads région cervicale . 4 000 rads filière laryngée	survie 8 ans sclérose pharyngée
Mr M. Cas 3	73 ans	M	↑volume . début 1an	aucun	. euthyroïdie . nodule froid moitié sup. lobe droit	. thyroïdectomie totale . curage ganglionnaire jug. carot. droit	. thyroïdite de Hashimoto ou lymphome malin ? révision : . lymphosarcome nodulaire	aucun	perdu de vue depuis 5 ans

*S.F. signes fonctionnels

TABLEAU N° 2 :

nom	âge	sexe	1er signe	S.F.*	explor. thyroïde	chirurgie	diagnostic histologique	cobalt-thérapie chimiothérapie	évolution
Mme R. Cas 4	71 ans	F	↑ volume . début 1 an	dor-salgies	. euthy-roïdie . totalité lobe gauche afixante	. thyroïdectomie totale envahit trachée latérale droite, oesophage, récurrent gauche	. lymphosarcome lymphoblastique	. 1 mg Endoxan 2 mg Oncovin	décès en 4 mois généra-lisation
MlleM. Cas 5	21 ans	F	↑ volume . début qq sem.	—	. euthy-roïdie . nodule froid pôle inférieur lobe droit	. thyroïdectomie subtotale . curage récurrentiel droit	. nodule scléro-inflammatoire révision : . maladie de Hodgkin scléro-nodulaire = type II	. 4 100 rads régions cervico-médiast. supérieures . 3 000 rads médiastin inférieur . 3 000 rads aisselles	recul de 11 ans
Mme RG. Cas 6	30 ans	F	prurit depuis 6 mois	amai-gris. 4 kg dys-phagie transi-toire 3 mois avant	. euthy-roïdie . nodule froid pôle inférieur lobe droit	. résection thymus . thyroïdectomie totale	. thymome pseudo-hodgkinien révision : . hodgkin-sarcome = type IV	. 5 500 rads région cervicale . 5 400 rads médiastin . 10 mg Caryolysine . 2 mg Oncovin . 60 mg/j Solupred	décès en 29 mois généra-lisation

*S.F. signes fonctionnels

Les 6 lymphomes malins du corps thyroïde que nous venons de décrire ont été rassemblés en 11 ans (1967-1977) au Centre Hospitalier Régional de Dijon parmi 196 dossiers de tumeurs thyroïdiennes dont 190 tumeurs primitives. Quatre cas ont été diagnostiqués dans le service du Professeur PUTELAT, deux cas au Centre Georges François Leclerc . A ces deux derniers correspondaient 524 lymphomes malins ganglionnaires lymphatiques diagnostiqués au C. G. F. L. durant la même période et aucun d'entre eux ne présentait de localisation secondaire du corps thyroïde diagnostiquée.

Devant les problèmes posés par ces 6 observations, le Professeur PUTELAT nous a demandé de passer en revue les données de la littérature mondiale les concernant. Parmi nos 6 lymphomes malins, 2 maladies de Hodgkin et 4 lymphosarcomes étaient diagnostiqués ; notre étude portera donc essentiellement sur les lympho-réticulosarcomes thyroïdiens et la maladie de Hodgkin du corps thyroïde.

En ce qui concerne la localisation primitive thyroïdienne de la maladie de Hodgkin dans la littérature, nous en avons trouvé, 13 cas rapportés par MIKAL (89) en 1964 auxquels il faut ajouter l'observation de VILA (1929) rapportée par FILLIOL (1966) (39). Ont été ensuite publiés :

- VERONESI	(1966) (147)	: 1 cas	
- WOOLNER	(1966) (160)	: 1 cas	
- BUFFAT	(1967) (17)	: 3 cas	
- GIBSON	(1968) (44)	: 1 cas	
- ABEL	(1969) (1)	: 1 cas	
- LILWIN	(1970)	: 1 cas	rapporté par TANIMURA (141)
- LACCOUREYE	(1972) (67)	: 1 cas	
- NYOUNAI-HANDY	(1972) (97)	: 2 cas	
- JAFFE	(1973) (59)	: 1 cas	
- ANOKHIN	(1977) (5)	: 1 cas	

soit au total, 27 cas auxquels il faut adjoindre notre 5ième observation.

Rassemblons maintenant les publications globales de lymphomes malins primaires du corps thyroïde qui comprennent essentiellement des lymphomes malins non hodgkiniens ; nous obtenons :

- 1961 METCALFE (86) : 5 cas
- 1963 MIKAL (89) : 9
- 1964 COX (19) : 9
- 1964 HERRICK (54) : 9
- 1966 DELARUE (34) : 1
- 1966 WOOLNER (160) : 46
- 1967 ARRIGIONI (6) : 4
- 1968 BUFFAT (17) et (18) : 4
- 1968 CZIGONSY (31) : 1
- 1968 WELTI (156) : 10
- 1969 RAFLA (105) : 8
- 1969 RAYFIELD (107) : 14
- 1969 SHIMKIN (126) : 11
- 1970 SASAKI (120) : 24
- 1970 SMITHERS (131) : 19
- 1971 CADOTTE (23) : 4
- 1972 ANDRE (4) : 3
- 1972 BLUM (13) : 3
- 1972 CAPPELAERE (27) : 7
- 1972 KLEIN (66) : 5
- 1972 LACCOUREYE (67) : 6
- 1972 LALLEMANT (68) : 1
- 1972 NOWAK (96) : 5
- 1972 NYOUNAI-HANDY (97) : 12
- 1972 SMEJKAL (130) : 10
- 1973 LEMERLE (70) : 1
- 1973 THOMAS (143) : 2

- 1974 CAMPBELL (25) : 4 cas
- 1974 KAMINO (63) : 1
- 1974 WONG (161) : 8
- 1975 BAR-MEIR (9) : 1
- 1975 LOPEZ-MAJANO (76) : 1
- 1975 LUETJE (78) : 4
- 1975 MADARNAS (81) : 40
- 1976 BEAUGIE (11) : 21
- 1976 GRACHEVA (47) : 3
- 1976 LANGLANDS (69) : 1
- 1976 SHIMAOKA (125) : 1
- 1976 SHIN (127) : 4
- 1976 TAYLOR (142) : 8
- 1977 BURKE (19) : 35
- 1977 TAKAHASHI (139) : 1

soit au total..... 366 cas

- MIKAL (89) en trouvait 165 cas antérieurs à 1964 auxquels il faut enlever les 3 observations reprises par SMITHERS (131) en 1970 et 21 observations décrites par WALT (153) en 1957, puis reprises par WOOLNER en 1966, soit 141 observations.

- S'y ajoutent également 14 cas de maladies de Hodgkin et 10 observations de plasmocytomes dont nous reparlerons

Au total, en dehors de nos 5 cas personnels, nous avons donc pu retrouver 531 cas de lymphomes malins primitifs du corps thyroïde. A ceux-ci, il faut adjoindre 4 autres publications : ODINOKOWA (100) (1966) LEWICKI (72) (1968), YAMAGIWA (163) (1971), ZAGREBIN (164) (1976), mais il n'a point été possible de dénombrer les cas rassemblés dans ces séries.

Il est à noter que l'augmentation du nombre de cas décrits entre 1964 et 1977 par rapport à ceux antérieurs à 1964, ne semble pas en rapport avec une élévation réelle de la fréquence de ces tumeurs, mais souligne plutôt l'intérêt croissant qu'elles ont suscité ; elle est également liée comme nous le verrons aux progrès réalisés dans le diagnostic anatomopathologique , progrès qui ont permis de diagnostiquer des lymphomes malins du corps thyroïde auparavant considérés comme des carcinomes anaplasiques à petites cellules.

Cette revue de la littérature ne nous a permis de rassembler qu'environ 150 cas exploitables, souvent moins suivant les facteurs étudiés, épidémiologiques, cliniques et évolutifs, histologiques ou thérapeutiques. C'est à partir de l'ensemble de ces dossiers que nous avons pu effectuer notre étude anatomo-clinique des lymphomes malins d'apparence primitive du corps thyroïde. MIKAL (89) en 1964, faisant une revue de la littérature rencontra les mêmes difficultés et notait le peu de précision dans la majorité des observations publiées, ou parfois même leur absence de description totale.

Notons d'emblée que l'étude de la maladie de Hodgkin du corps thyroïde est rendue difficile par la rareté même de cette atteinte.

Ces difficultés sont encore aggravées par l'utilisation d'une terminologie variable concernant les lymphomes malins considérés comme primaires ou secondaires ; il en est de même pour les termes de "réticulosarcome" et de "lymphosarcome".

En ce qui concerne les données des atteintes secondaires comme nous le verrons, elles sont essentiellement le fait d'études autopsiques. Les cas de découverte clinique publiés sont

exceptionnels et concernent surtout la maladie de Hodgkin, dont les cas suivants ont été décrits :

- BRUSA (1925) : 1 cas
- VAN DEN BERGH (1939) : 1 cas
- RUPP-MORAN (1962) : 1 cas
- GILARDON (1963) : 1 cas

} rapportés par FILLIOL (1966) (39)

- BOUCHE (14) (1968) : 2 cas
- KIRSBAUM (65) (1969) : 2 cas
- SOUMAR (133) (1971) : 1 cas
- TANIMURA (141) (1974) : 1 cas
- REIFFERS (111) (1975) : 1 cas

ÉPIDÉMIOLOGIE

Nous étudierons d'abord les données concernant l'épidémiologie des lymphomes malins primitifs du corps thyroïde qui ont fait l'objet de la majorité des études, puis nous aborderons plus brièvement celle des lymphomes malins secondaires intrathyroïdiens.

I) EPIDEMIOLOGIE DES LYMPHOMES MALINS PRIMAIRES DU CORPS THYROIDE

A) FREQUENCE

Les lymphomes malins primitifs du corps thyroïde sont des tumeurs rares, rareté bien illustrée par le fait que la majorité des publications mondiales ne portent que sur quelques cas. Les plus importantes sont celles de WOOLNER (1966) (160) 46 cas, SMITHERS (1970) (131) 19 cas, BURKE et BUTLER (1977) (19) 35 cas. MADARNAS (81) en 1975 rapporte, sans toutefois les décrire, 40 cas diagnostiqués au Canada ; SASAKI (1970) (120), 24 cas. La plupart de ces études portent sur un grand nombre d'années : 20 ans pour WOOLNER, 24 ans pour BURKE et BUTLER, 31 ans pour SASAKI.

1) La fréquence des lymphomes malins par rapport aux autres tumeurs primitives du corps thyroïde obtenue par thyroïdectomies est de :

. HAZARD	(1949)	(52)	7 %	. CADOTTE	(1971)	(23)	4 %
. WELCH	(1958)	(155)	1,8 %	. CAPPELAERE	(1972)	(27)	3 %
. METCALFE	(1961)	(86)	1,8 %	. LACCOUREYE	(1972)	(67)	7,9 %
. CRILE	(1963)	(30)	4,3 %	. CAMPBELL	(1975)	(25)	5,5 %
. FUJIMOTO	(1967)	(42)	3,7 %	. BEAUGIE	(1976)	(11)	11,8 %

Cette fréquence varie donc de 2 à 7 % en fonction du recrutement et des méthodes de diagnostic employées.

2) En ce qui concerne la fréquence de ces lymphomes malins par rapport à l'ensemble des affections thyroïdiennes, elle est de 4,5 % pour HAZARD (1968) (51) 2,45 % pour BLUM (1972) (13)

et 0,6 % pour GRACHEVA (1976) (47).

3) D'autres études concernent les atteintes extra-ganglionnaires primitives des lymphomes malins : FREEMAN en 1972 (41), rassemble tous les cas découverts de 1950 à 1964 dans 100hopitaux des Etats-Unis.

- sur 8 767 lymphomes malins, il observe 2 194 atteintes extraganglionnaires primitives, soit 24 %, qu'il compare aux 36 % trouvés en Israel, 28 % en Finlande, 47 % en Allemagne, 48 % en Italie.

- 1 467 patients soit 16,7 % avaient une atteinte extra-ganglionnaire isolée sans aucun signe de dissémination. Parmi ceux-ci, il notait par ordre de fréquence décroissante :

. l'estomac	346 cas	. la glande salivaire	69 cas
. les amygdales	162 cas	. le tissu osseux	69 cas
. le tissu conjonctif	122 cas	. le poumon	69 cas
. le petit intestin	110 cas	. la glande thyroïde	36 cas
. la peau	110 cas	. la glande mammaire	33 cas
. le gros intestin	82 cas	. le testicule	23 cas

Ceci souligne encore la rareté de ces tumeurs thyroïdiennes, mais cette fois, en comparaison aux autres atteintes extraganglionnaires des lymphomes malins.

4) Parmi ces lymphomes malins primitifs du corps thyroïde, les plus fréquents sont :

Les "réticulosarcomes", puis les "lymphosarcomes", plus rarement la maladie de Hodgkin, les plasmocytomes et, enfin d'exceptionnels lymphomes de BURKITT (3 cas de RAYFIELD, 1971 - 107).

Nous avons rassemblé dans le tableau n° 3 , quelques séries détaillées dans la littérature.

Tableau n° 3 — Type Histologique

Auteurs	"lympho-sarcomes"	"réticulo-sarcomes"	maladie de Hodgkin	autres
METCALFE (1961) (86)	2	2	0	2 LMFG*
CRILE (1963) (30)	13	17	0	0
MIKAL (1964) (89)	3	4	0	1 LMFG*
WOOLNER (1966) (160)	24	21	0	1 plasmocytome
BUFFAT (1967) (17)	0	0	3	0
RAYFIELF (1969) (107)	2	9	0	3 LMB**
SHIMKIN (1969) (126)	0	11	0	0
SMITHERS (1970) (131)	11	6	2	0
SMEJKAL (1971) (130)	0	10	0	0
ANDRE (1972) (4)	1	2	0	0
CAPPELAERE (1972) (27)	1	6	0	0
KLEIN (1972) (66)	3	2	0	0
LACCOUREYE (1972) (67)	1	3	1	0
NYOUNAI-HANDY (1972) (97)	6	3	2	1 plasmocytome
NOWAK (1973) (96)	5	0	0	
BURKE et BUTLER (1977) (19)	0	35	0	2 LMFG*
	72	131	8	

* L.M.F.G. lymphomes malins folliculaires géants
** L.M.B. lymphomes malins de Burkitt

Cette prépondérance des "réticulosarcomes", d'après FREEMAN (1972) (41), est retrouvée dans la thyroïde et le testicule, par contre, le "lymphosarcome" serait plus fréquent que le "réticulosarcome", au niveau du poumon, du petit intestin, de la glande mammaire et de la peau. Ceci est illustré par la série de SHIMKIN (1969) (127), qui comprend 11 lymphomes malins thyroïdiens, tous étant des "réticulosarcomes", de même que celles de BURKE et BUTLER (1977) (19) où 34 "réticulosarcomes" sont diagnostiqués sur 35 cas rapportés.

5) D'autres auteurs se sont penchés sur la fréquence des sarcomes : LACCOUREYE (1972) (67), parmi ses tumeurs thyroïdiennes primitives opérées, trouve 13 % de sarcomes dont 7,3 % de lymphomes malins, il reconnaît que ce chiffre est supérieur aux 5 à 10 % de sarcomes admis dans la littérature, mais il signale que certains auteurs suisses et allemands sont allés jusqu'à 10 et 20 % ; NOWAK (1974) (96), 4 % de sarcomes et 2,4 % de lymphomes malins ; HEITZ (1976) (53), sur 573 tumeurs thyroïdiennes trouve 23 sarcomes (soit 5,7 %) dont 9 lymphomes malins (soit 1,57 %).

Notre propre étude comporte 6 lymphomes malins du corps thyroïde (4 lymphosarcomes et 2 maladies de Hodgkin), parmi 196 tumeurs thyroïdiennes dont 190 sont primitives et ce, sur une période de 11 ans (1967-1977). Parmi nos 6 observations, 5 sont primitives ce qui représente une fréquence de 2,63 % par rapport aux autres tumeurs primitives du corps thyroïde, fréquence comparable à celle rapportée dans la littérature mondiale (1,5 à 7 %).

Notre série amène 3 remarques :

- La rareté de ces tumeurs est bien confirmée.
- Nous avons 4 cas de lymphosarcomes et aucun cas de "réticulosarcome", alors que ces derniers sont considérés comme les plus fréquents.
- Nous avons 2 atteintes hodgkiniennes, alors que la localisation thyroïdienne de la maladie de Hodgkin est très rare.

B) L'AGE

Le lymphome malin du corps thyroïde est une tumeur du sujet âgé, la moyenne d'âge des séries publiées dans la littérature variant de 60 à 65 ans.

Auteurs			âges extrêmes	moyenne d'âge	nombre de cas
1963	CRILE	(30)	26 - 84	60	30
1966	WOOLNER	(159)	33 - 69	60,2	46
1969	SHIMKIN	(126)	33 - 83	59	11
1972	CAPPELAERE	(27)	52 - 79	65	7
1972	KLEIN	(66)	34 - 74	62,6	9
1976	SHIN	(127)	60 - 88	60	4
1976	TAYLOR	(142)	61 - 78	67	8
1977	BURKE	(19)	45 - 85	65	35
					150

Ceci permet d'obtenir pour un total de 150 cas, une moyenne d'âge de 62,3 ans, avec des âges extrêmes allant de 25 à 85 ans.

Un cas d'atteinte thyroïdienne par lymphosarcome a été décrit par LEMERLE (1973) (70), dans une étude sur 172 lymphomes malins de l'enfance.

Pour FREEMAN (1971) (41), les sujets atteints de localisations extraganglionnaires ont plus de 50 ans dans 75 % des cas, et dans le cas particulier des localisations thyroïdiennes, dans plus de 92 % des cas.

En fait, toutes les séries précédemment citées ne contiennent que des lymphomes malins non hodgkiniens. Il y a un seul cas de maladie de Hodgkin dans l'étude de WOOLNER (1966) (160), sans précision d'âge.

Or, la maladie de Hodgkin primitive du corps thyroïde peut apparaître à n'importe quel âge. FILLIOL (1966) (39),

dans sa thèse rapportant :

. 1 cas	8 ans	. 3 cas	50 ans
. 3 cas	20 ans	. 4 cas	60 ans
. 3 cas	30 ans	. 1 cas	80 ans
. 1 cas	40 ans		

Depuis, ont été décrites les observations suivantes :

- GIBSON (1968) (44), une femme de 59 ans.
- LACCOUREYE (1972) (67), un homme de 47 ans.
- NYOUNAI-HANDY (1972) (97), une femme de 21 ans, un homme de 47 ans.
- TANIMURA (1974) (141), un homme de 68 ans.

Nous obtenons ainsi une moyenne d'âge de 43,3 ans ; moyenne inférieure à celle des lymphomes malins non hodgkiniens. Cette donnée n'a bien sûr qu'une valeur d'orientation, compte tenu de la rareté des cas publiés.

Cela permet également d'expliquer que certaines séries restreintes quant au nombre d'observations et contenant une maladie de Hodgkin, aient une moyenne d'âge inférieure à celle des lymphomes malins thyroïdiens primitifs dans leur ensemble, ce qui nous concerne, puisque :

- Parmi nos 5 tumeurs primitives, l'âge était de 21, 40, 59, 71 et 73 ans ; nous obtenons donc une moyenne de 52,3 ans, moyenne basse par rapport à la littérature.

- Par contre, si nous excluons la patiente âgée de 21 ans, qui est atteinte d'une maladie de Hodgkin, pour nos 4 autres tumeurs, toutes des lymphosarcomes, la moyenne est de 60,7 ans, ce qui correspond bien à celle observée dans les publications mondiales de lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du corps thyroïde.

Si l'on compare la moyenne d'âge des formes extraganglionnaires thyroïdiennes primitives à celle des formes ganglionnaires classiques, nous constatons que cette atteinte survient à un âge plus avancé, puisque la moyenne est de 40 ans pour les lymphomes malins ganglionnaires et de 25 à 30 ans pour la maladie de Hodgkin.

C) LE SEXE

Les lymphomes malins du corps thyroïde atteignent essentiellement le sexe féminin. Dans la littérature mondiale nous trouvons les données suivantes :

Auteurs	sexe	
	femmes	hommes
METCALFE (1961) (86)	5	1
WOOLNER (1966) (160)	34	12
SHIMKIN (1969) (126)	9	2
CAPPELAERE (1972) (27)	5	2
KLEIN (1972) (66)	5	0
LACCOUREYE (1972) (67)	7	1
BURKE et BUTLER (1977) (19)	26	9

Nous obtenons un total de 91 femmes et de 27 hommes, ce qui correspond à un sex-ratio de 3,37 $^{\text{femmes}}/_{\text{hommes}}$ soit, une fréquence de 77 % de femmes. MADARNAS (81), en 1975 rapporte également cette fréquence de 77 % de femmes.

Parmi nos 5 tumeurs primitives, il n'y avait qu'un seul homme et 4 femmes.

Il ne semble pas y avoir de différence entre la maladie de Hodgkin et les lymphomes malins non hodgkiniens quant à cette prédominance du sexe féminin, puisque FILLIOL (1966) (39), trouvait 11 femmes et 4 hommes, soit une fréquence égale à 73,3 % parmi ses localisations hodgkiniennes du corps thyroïde.

Ceci diffère des lymphomes malins ganglionnaires classiques qui touchent plus souvent le sexe masculin que le sexe féminin avec un sex-ratio de 1,3 - 1,4.

Par contre, pour l'ensemble des cancers de la glande thyroïde, ce sont les femmes qui prédominent mais avec un sex ratio de $^{2}/_{1}$, donc inférieur à celui des lymphomes malins.

D) GOITRE ANCIEN ET LYMPHOMES MALINS

Tous les auteurs s'accordent sur le fait, que la survenue de lymphomes malins sur goître simple, le plus souvent connu depuis des années, est très rare, et que cela ne constitue en aucune façon un facteur favorisant. METCALFE (1961) (86) réussissait à en retrouver 5 cas publiés dans la littérature : 1 cas d'ADE (1941), 2 cas de KENYON et ACKERMAN (1955), 1 cas de WINSHIP (1955), 1 cas de WELCH (1958). Nous avons réuni les quelques observations décrites depuis :

Auteurs	goître antérieur	nombre de L.M.* thyroïdiens primitifs
METCALFE (1961) (86)	1 cas	6
WOOLNER (1966) (160)	2 cas	46
SHIMKIN (1969) (126)	1 cas	11
RAYFIELD (1969) (107)	2 cas	11
KLEIN (1972) (66)	2 cas	9
CAPPELAERE (1972) (27)	2 cas	7
TAYLOR (1976) (142)	1 cas	6
BEAUGIE (1976) (11)	1 cas	21
SHIN (1976) (127)	1 cas	4
BURKE et BUTLER (1977) (19)	2 cas	35
total	15 cas	156

* lymphomes malins

Soit une fréquence de 10,4 %, bien sûr exagérée en ce sens que nous n'avons considéré que les séries possédant des cas de goîtres anciens.

Si, par contre, nous nous référons seulement aux 3 plus importantes publications (WOOLNER, BEAUGIE, BURKE et BUTLER) nous en obtenons 5 cas sur 102 lymphomes malins, ce qui correspond à une fréquence de 4,9 %, certainement plus proche de la réalité. Ce caractère exceptionnel est bien illustré par CAMPBELL (1975) (25) qui, sur 439 goîtres anciens, apparemment bénins, trouve :

- 298 goîtres uninodulaires (ancienneté moyenne 5 ans 9 mois), 8 cas malins, soit 2,7 % ;
- 141 goîtres multinodulaires (ancienneté moyenne 5 ans 9 mois, dont 6 remontent à plus de 10 mois), 16 cas malins, soit 12,8 %.

Parmi ces cancers, il a rencontré :

. 5 cancers papillaires
. 8 cancers folliculaires
. 4 cancers mixtes
. 4 cancers anaplasiques
. 2 cancers médullaires
. 2 cancers à cellules de Hürtle
. 1 lymphome malin

Donc, un seul lymphome malin sur ces 26 tumeurs et 439 goîtres.

Parmi nos patients, notre première observation montrait la survenue d'un lymphosarcome thyroïdien sur un moignon, suite à une thyroïdectomie subtotale réalisée 7 ans auparavant. Elle était alors porteuse d'un goître depuis 15 ans, mais avec présence d'une zône froide à la scintigraphie. La révision des lames histologiques a pourtant bien confirmé le goître simple.

E) L'EXISTENCE D'UNE IRRADIATION ANTERIEURE

Alors que l'influence de l'irradiation cervicale sur la survenue des carcinomes thyroïdiens était connue, aucun cas de lymphome malin primaire n'avait été décrit ; BISBEE (1975) (12) en rapporte la première observation :

Il s'agit d'une jeune fille de 19 ans qui voit se développer un nodule du lobe gauche de sa glande thyroïde, nodule froid à la scintigraphie. La chirurgie révèle un lymphome malin lymphocytaire diffus sur une thyroïdite lymphocytaire chronique. Elle avait reçu à l'âge de 5 mois une irradiation de la région cervicale de 150 rads pour hypertrophie thymique. Il pense que la découverte d'une telle observation peut se reproduire,et constate que ses données sont les mêmes que celles rapportées pour les carcinomes.

KIRSBAUM (65), en 1969, a décrit des atteintes secondaires du corps thyroïde par un lymphome malin dans les populations irradiées de Nagasaki et Hiroshima :

Sur 152 cas autopsiés, il trouve 20 envahissements de la glande thyroïde (9 réticulosarcomes, 9 lymphosarcomes, 2 maladies de Hodgkin).

Le plus souvent, il s'agit d'une irradiation dans l'enfance (prédisposition plus grande à cet âge) de la région thyroïdienne pour hypertrophie thymique ou amygdalienne, végétations adenoïdes, adénite cervicale, acné, angiomes cutanés ou goître.

Si l'on compare cette observation aux données concernant la survenue des carcinomes thyroïdiens, VOISIN (151) en 1975, rapporte une fréquence de 0,1 à 0,5 %, fréquence qui, après revue de la littérature varie en fonction de la dose reçue :

- 1 % de 200 à 350 rads
- 1,5 % de 350 à 500 rads
- 1,6 % de 500 à 1 000 rads
- 0,25 % pour 1 000 rads et plus

Il décrit également :

- Un temps de latence moyen de 10 à 15 ans, donc comparable à l'observation de BISBEE (1975) (12).
- Du point de vue histologique, l'apparition d'épithéliomas papillaires, folliculaires ou mixtes. Aucune observation de carcinome anaplasique n'avait été relatée jusqu'à celle de VOISIN (dont nous reparlerons) ni de lymphome malin jusqu'à celle de BISBEE.
- La possibilité de plusieurs hypothèses pathogéniques.
  * l'irradiation provoquerait une modification de la cellule thyroïdienne, la rendant plus sensible à l'action de la thyréostimuline hypophysaire (T.S.H.)
  * l'irradiation provoquerait une hypothyroïdie modérée par sclérose de la glande, augmentant la sécrétion de T.S.H., ce qui aurait un effet carcinogénétique. Ceci est en fait lié au problème de l'hormonodépendance du lymphome thyroïdien ;
  * l'existence d'éventuelles mutations induites par les radiations, qui dépendent de la dose reçue.

Remarquons qu'aucun de nos patients n'a subi d'irradiation antérieure à l'apparition du lymphome malin.

II) EPIDEMIOLOGIE DES LYMPHOMES MALINS SECONDAIRES DU CORPS THYROIDE

A) FREQUENCE

Notons tout d'abord la rareté des données concernant ces lymphomes malins secondaires du corps thyroïde, la quasi totalité des cas décrits dans la littérature étant des résultats d'autopsies.

Par ailleurs, la majorité des travaux qui ont porté sur les tumeurs secondaires du corps thyroïde, ont exclu de leur étude les lymphomes malins.

Rappelons que les tumeurs secondaires du corps thyroïde par rapport à la pathologie générale de la glande représentent moins de 1 % des nécropsies (ROULLEAU - 118, en 1970, trouve 219 tumeurs secondaires sur 24 315 autopsies), et moins de 0,5 % des interventions portant sur le corps thyroïde (ROULLEAU sur 18 353 interventions trouve 2 016 tumeurs primitives et 79 tumeurs secondaires).

Dans le cadre des localisations secondaires des cancers autopsiés, la fréquence des atteintes thyroïdiennes vient loin après celle des localisations osseuses, pulmonaires, hépatiques, ou cérébrales. ROULEAU en trouve 4 % après revue de la littérature. SHIMAOKA (124) en 1962, retient une fréquence de 9,5 %.

Considérons la fréquence de l'atteinte du corps thyroïde lors des autopsies de lymphomes malins ganglionnaires classiques.

- MEISSNER (1962) (87), parmi 100 autopsies dénombrait 20 localisations secondaires intrathyroïdiennes, soit une fréquence égale à 20 %.

- Rappelons que KIRSBAUM (65) en 1969 étudiant les lymphomes malins généralisés des populations irradiées de Nagasaki et Hiroshima trouvait 20 infiltrations secondaires de la glande thyroïde sur 152 autopsies, soit une fréquence de 13 %.

- MÜLLER (93) en 1968 : 18 cas sur 93 autopsies, soit une fréquence de 19,4 %.

Si l'on compare cette fréquence à celle des autres tumeurs secondaires intrathyroïdiennes, SHIMAOKA (124) en 1962, parmi 188 tumeurs secondaires personnelles trouve que dans 39 % des cas la tumeur d'origine était un mélanosarcome, dans 21 % des cas un cancer de la glande mammaire, dans 10 à 12 % des cas un lymphome malin ou une leucémie, un cancer du rein, du poumon, de la tête ou du cou, dans 4 % des cas un cancer du colon ou du rectum, dans 3 % des cas un cancer des voies génitales de la femme, dans 2 % des cas un cancer de l'estomac. Toutefois, après revue des autres séries d'autopsies publiées aux Etats-Unis, il retient une fréquence de 17 % pour les lymphomes malins.

INGENITO (58) en 1974 après revue de la littérature mondiale retient les données suivantes : les mélanomes malins entraîneraient dans 15 à 39 % des cas une métastase thyroïdienne, le cancer de la glande mammaire dans 20 % des cas, le cancer du poumon dans 10 à 15 % des cas, le cancer du rein dans 10 à 15 % des cas.

En ce qui concerne la maladie de Hodgkin, SHIMAOKA (1962) (124), parmi 49 autopsies de lymphomes malins hodgkiniens classiques trouve un seul envahissement de la glande thyroïde. Nous avons préalablement rapporté les quelques cas mondiaux découverts cliniquement, de telles localisations secondaires.

Etudions la fréquence des lymphomes malins secondaires du corps thyroïde en comparaison aux formes primitives, d'après des données d'autopsies :

Auteurs	tumeurs primaires	tumeurs secondaires
ROSENBERG (1961) (115)	1 %	9 %
SHIMAOKA (1962) (124)	10 %	17 %
GOUMOENS (1968) (46)	10 %	19 %

Si la découverte clinique en est rare, la fréquence des lymphomes malins secondaires de la glande thyroïde serait par contre d'après ces trois auteurs,plus élevée que celle des lymphomes malins primaires.

En conclusion, parmi l'ensemble des tumeurs secondaires du corps thyroïde, les lymphomes malins avec une fréquence de 17 % viennent en 3ième position après les mélanomes malins et les tumeurs d'origine mammaire.

B) AUTRES FACTEURS

Les autres facteurs épidémiologiques des lymphomes malins secondaires du corps thyroïde s'identifient à ceux des lymphomes malins ganglionnaires lymphatiques.

ÉTUDE CLINIQUE

Là encore, nous exposerons tout d'abord les données concernant les lymphomes malins primitifs du corps thyroïde. Ce sont en effet, cliniquement les tumeurs les plus importantes puisqu'elles débutent toujours par l'apparition d'une tuméfaction cervicale contrairement aux localisations secondaires intrathyroïdiennes des lymphomes malins. Par ailleurs, ce sont elles qui causeront les difficultés majeures lors du diagnostic différentiel clinique.

I) LES LYMPHOMES MALINS PRIMITIFS DU CORPS THYROIDE

A) CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

1) Tous les auteurs s'accordent sur le fait que les lymphomes malins primitifs du corps thyroïde sont découverts par le sujet lui-même, devant l'apparition d'une masse cervicale antérieure à développement rapide. MADARNAS (1975) (81), passant en revue 275 lymphomes malins primitifs de la glande thyroïde, signale que le tableau clinique est dans presque tous les cas celui "d'un goître à évolution rapide, peu symptomatique, diffus ou unilatéral" Très rarement, ce sera lors d'un examen systématique que l'existence de la tuméfaction thyroïdienne sera constatée.

Du fait de son évolution rapide, source d'inquiétude pour le patient, le délai qui s'écoule entre l'apparition de la tumeur et la première consultation est généralement court. Il est le plus souvent inférieur à 3 mois, avec un maximum de fréquence vers 4 à 6 semaines. BURKE et BUTLER (1977) (19), notent que parmi leurs 24 patients personnels atteints de lymphomes malins primaires du corps thyroïde, tous se sont plaints de l'augmentation du volume cervical, unique symptôme pour 16 d'entre eux. La durée qui séparait l'apparition de la tuméfaction et la première consultation variait de 3 à 6 semaines.

Plus rarement, et en particulier dans le cas d'une tumeur isolée évoluant lentement, le sujet ne consultera que plusieurs mois après le début de l'augmentation du volume cervical. 6 patients sur 46 de WOOLNER (1966) (160), ont consulté entre 4 et 6 mois, l'un 2 ans après le premier symptôme.

Cette tumeur survient soit sur un corps thyroïde antérieurement indemne de toute anomalie, ce qui nous l'avons vu est le cas le plus fréquent, soit sur un goître préexistant, stable depuis longtemps, et qui présente une modification de volume brutale et récente.

Comme l'a rapporté MADARNAS (1975) (81), cette tumeur est le plus souvent asymptomatique, mais il n'est pas rare qu'elle s'accompagne de signes de compression (physphagie, dysphonie, dyspnée), qui peuvent à eux seuls être le motif de la première consultation. Nous reviendrons sur leur fréquence lors de l'étude de ces signes de compression.

De même, elle pourra être découverte en urgence, devant une obstruction brutale des voies aériennes supérieures comprimées par la tumeur et nécessitant une trachéotomie. CAPPELAERE (1972) (27), en rapporte 2 cas, de même MIKAL (1964) (89), BOUCHE (1968) (14), SHIN (1976) (127), chacun un cas, soit au total 5 trachéotomies en urgence sur 31 observations colligées dans la littérature.

Parmi nos patients :

- 5 ont consulté pour l'apparition d'une tuméfaction cervicale,et tous sont des lymphomes malins primitifs du corps thyroïde (voir tableau n° 1 et 2) ;

- Le délai entre l'apparition de la tumeur et la première consultation était de 2 à 3 semaines dans un cas, un mois dans 2 cas, un an dans un autre cas, mais avec une augmentation plus prononcée depuis 3 mois. Toutes ces données concordent bien avec celles de la littérature.

- Un cas particulier, est celui de Mme R G..., chez qui la masse thyroïdienne sera découverte lors d'un examen systématique, 6 mois après l'apparition d'un prurit généralisé avec lésions de grattage, motif de la consultation. Le diagnostic d'atteinte thyroïdienne hodgkinienne grâce à un prurit le précédent de plusieurs mois, est unique dans la littérature. Par contre, FILLIOL (1966) (39), a décrit un cas d'une telle association goître hodgkinien-prurit(patient de VILA - 1929), mais le prurit apparut en cours d'évolution de la tumeur.

Chez aucun de nos patients les signes de compression ne furent l'unique motif de consultation.

2) La tumeur pourra être exceptionnellement découverte du fait de l'apparition d'une localisation secondaire : nous n'avons aucun cas semblable parmi nos 5 observations.
BAR-MEIR (9) en 1975, rapporte l'observation d'un patient ayant consulté pour une diminution de l'acuité visuelle de l'oeil gauche avec une exophtalmie,dûe à un lymphosarcome intraorbitaire. L'examen permit de découvrir un nodule du pôle supérieur droit de la glande thyroïde, froid à la scintigraphie. L'histologie révéla un lymphosarcome identique au précédent. Il fait remarquer que si ARNOLD et FORREST notaient 11 % de lymphosarcomes malins intraorbitaires, une telle association lymphome malin primaire du corps thyroïde et localisation secondaire intraorbitaire, n'avait encore jamais été trouvée.
TANIMURA (141), en 1974, découvre chez un de ses patients une maladie de Hodgkin du corps thyroïde, précédée par l'apparition d'une métastase cérébrale se traduisant cliniquement par une démence ; la glande thyroïde et le cerveau étaient les seuls organes envahis à l'autopsie.

B) LA TUMEUR

A l'inspection, l'augmentation du volume cervical est généralement symétrique . La présence d'une dilatation veineuse superficielle est exceptionnelle.

Dans toutes les observations de la littérature la palpation révèle une masse ferme ou dure exceptionnellement ligneuse (1 cas de FILLIOL, 1966 - 39), spontanément indolore, non sensible à la palpation, mobile à la déglutition, rarement fixée aux plans superficiels ou profonds. Nous n'avons pu rassembler que 36 observations dans la littérature (séries de METCALFE, 1961-86 ;MIKAL, 1964 - 89 ; CAPPELAERE, 1972 - 27 ; LACOURREYE, 1972 - 67 ; SHIN, 1976 - 127), précisant la perte ou non de la mobilité tumorale. Parmi celles-ci, cinq fois, la tumeur n'était pas fixée aux tissus avoisinants. La tuméfaction paraît alors mal limitée à la palpation, s'étendant à tout un lobe ou même à la totalité de la glande. Pour WOOLNER (1966) (160), TAYLOR (1976) (142), la tumeur envahit un seul lobe en partie ou en totalité dans près de la moitié des cas, dans l'autre moitié elle serait diffuse à toute glande.

Sa surface le plus souvent irrégulière donne l'impression d'être multinodulaire.

Son volume est très variable, en moyenne 2 à 5 cm de diamètre pour WOOLNER (1966) (160), mais étant donné son évolution rapide, il n'est pas rare de trouver d'énormes tumeurs envahissant toute la région cervicale antérieure, ce qui est également constaté par SMEJKAL (1971) (130), CAPPELAERE (1972) (27), KLEIN (1972) (66).

Il faut toutefois noter que la consistance dure de la tumeur n'est pas pathognomonique de malignité, elle peut parfois être rencontrée dans une thyroïdite de Hashimoto ; il en est de même de la fixation aux organes de voisinage qui peut accompagner une thyroïdite de Riedel.

Dans nos cas personnels, la palpation révélait trois fois un nodule assez bien limité, une fois une tuméfaction mal délimitée avec empâtement régional, et une autre semblant se prolonger vers le médiastin.

- La taille : 2 tumeurs avaient la taille d'une noix, une autre celle d'une mandarine, deux autres occupaient la totalité d'un lobe.

- La consistance était dure dans 4 cas, même très dure pour l'un d'entre eux ; une seule fois un empâtement régional a été trouvé, mais la patiente avait subi auparavant une thyroïdectomie subtotale et la tumeur s'était développée sur le moignon restant.

- Aucune tumeur n'était douloureuse à la palpation.

- Deux fois, la masse était mobile, deux fois fixée aux tissus de voisinage à la palpation.

On peut donc remarquer que nos tumeurs sont plutôt dures que fermes, et que si deux d'entre elles envahissent la totalité d'un lobe, aucune ne s'étend à la totalité de la glande.

C) LA SCINTIGRAPHIE

Se passer aujourd'hui de la scintigraphie thyroïdienne paraît impensable. Elle est en effet l'examen capital devant l'apparition de toute masse cervicale, dont on suspecte l'origine thyroïdienne.

Elle est réalisée grâce à l'iode 131 chez l'adulte et l'iode 125 chez l'enfant. Elle donne une image normale en forme de papillon, chaque aile représentant un lobe, le corps représentant l'isthme.

Parmi tous les lymphomes malins primaires ou secondaires du corps thyroïde publiés dans la littérature, cette atteinte se présente :

- Soit comme une lacune unique, zône hypo ou afixante, en rapport avec la destruction du tissu glandulaire par la tumeur ; il perd ainsi son caractère fonctionnel et sa fixation de l'iode 131, ce qui créé un contraste avec le tissu sain adjacent qui le fixe.

- Soit, sous forme multilacunaire, souvent hétérogène correspondant à une infiltration inégale du corps thyroïde par le lymphome malin.

Nous avons pu rassembler dans la littérature, 23 études scintigraphiques de lymphomes malins primitifs du corps thyroïde. Nous avons trouvé : une absence de fixation au niveau de la totalité d'un lobe dans 6 cas, une amputation partielle d'un lobe dans 7 cas, un aspect multilacunaire franc dans 4 cas ; 6 autres fois, la fixation thyroïdienne apparaissait hétérogène dans son ensemble avec tous les degrés possibles dans la diminution de fixation du produit radioactif. Il apparaît donc que dans plus de la moitié des cas, le lymphome malin primaire du corps thyroïde se traduit par une absence de fixation scintigraphique partielle ou totale d'un lobe.

L'intérêt de la scintigraphie est :

- D'affirmer l'atteinte thyroïdienne et d'éliminer une tumeur cervicale palpable juxtathyroïdienne ou une adénopathie. A ce propos, SMEJKAL (1971) (130),

faisait remarquer que lorsque "l'image parenchymateuse est intacte ou seulement comprimée, déplacée de sa situation habituelle, il s'agit d'une tumeur extérieure à la glande".

- De révéler le caractère hypo ou afixant conduisant à une indication opératoire.

- D'orienter sur sa taille, sa situation par rapport aux éléments du corps thyroïde et de mettre ainsi parfois en évidence des nodules non palpables à condition que leur diamètre dépasse 1 cm.

- De permettre la recherche d'un autre foyer métastatique fixant l'iode radioactif, ce qui a peu de valeur dans le cadre des lymphomes malins puisque ces tumeurs ne fixent pas les produits iodés.

- Elle sera également d'une grande utilité en post-opératoire, pour rechercher la persistance de tissu thyroïdien actif, qui peut être à l'origine d'une récidive tumorale. Sa répétition permettra ultérieurement de déceler une récidive au niveau d'un tel "moignon thyroïdien".

Toutefois, il ne faut pas oublier que la présence d'une lacune thyroïdienne ne signe pas la malignité de la masse palpée. Seulement 10 à 20 % d'entre elles sont en effet cancéreuses. Un noyau de thyroïdite, un adénome, un kyste, beaucoup plus rarement un abcès froid ou une gomme syphilitique peuvent ainsi prêter à confusion avec un lymphome malin isolé intracapsulaire du corps thyroïde.

MESSARIS (1973) (85), étudiant 790 patients atteints d'affections thyroïdiennes opérées, trouve que 374 (soit 47,4 %) d'entre eux ne présentaient pas de nodule froid, 416 (soit 52,6 %)

avaient un nodule froid et parmi ceux-ci 53 (soit 12,7 %), se sont avérés malins à l'opération. Ces nodules étaient dans 58,7 % des cas situés au niveau du lobe droit, 37,7 % au niveau du lobe gauche, 2,3 % au niveau de l'isthme, 2,3 % au niveau des deux lobes. Du point de vue histologique, il s'agissait de :

- 33,7 % de cancers papillaires,
- 28,6 % de cancers folliculaires,
- 15,0 % d'anaplasiques,
- 15,0 % de cancers mixtes,
- 3,3 % de cancers médullaires,
- 3,3 % de sarcomes.

Ces données amènent deux remarques :

- Si le lymphome de la glande thyroïde donne toujours un nodule froid, ce dernier correspond en fait rarement à un lymphome malin.

- Cela permet d'expliquer que la majorité des patients aient en préopératoire, compte tenu de l'aspect scintigraphique, un diagnostic de carcinome et même parfois de carcinome anaplasique étant donné l'évolution clinique rapide de la tumeur.

Les explorations de nos patients amènent plusieurs réflexions : (voir tableau n° 4)

- Tout d'abord, nos tumeurs se manifestent comme dans la littérature, par une image hypofixante ou afixante.

- Nous avons deux fois un aspect hétérogène, l'un dans notre cas n° 4 en considérant la glande dans son ensemble, l'autre dans notre cas n° 3 portant sur un seul lobe avec une bonne corrélation anatomochirurgicale, puisque tout le lobe droit sera envahi à l'opération.

Tableau n° 4 : Confrontation des données scintigraphiques et chirurgicales

CAS n° 1 : Mme B...

- 1966, nodule droid médian ; thyroïdectomie subtotale,
- 1970, légère encoche au niveau du moignon du lobe droit,
- 1972, même image,
- 1975, thyroïde presque totalement régénérée.

CAS n° 2 : Mme M...

- fixation impossible.

CAS n° 3 : M M...

- zône afixante moitié supérieure du lobe droit,
- hypofixation moitié inférieure du lobe droit,

  chirurgie : glande totalement envahie y compris le lobe gauche,
- post-opératoire : discrète image du lobe gauche.

CAS n° 4 : Mme R...

- nodule froid totalité du lobe gauche,
- zône hypofixante à droite.

CAS n° 5, Mlle M...

- nodule froid du pôle inférieur du lobe droit,

  chirurgie : isthme également envahi.

CAS n° 6, Mme R. G...

- juillet 1969, nodule froid partie inférieure du lobe droit,
- novembre 1969, idem + nodule froid partie inférieure dulobe gauche et isthme hypofixant.

  chirurgie : isthme et 2 pôles inférieurs atteints.

- Deux fois, dans nos cas n° 3 et n° 5, nous avons une atteinte anatomopathologique sans image scintigraphique.
- Notre cas n° 6, a l'intérêt de montrer par deux scintigraphies à 4 mois d'intervalle, l'évolution de la tumeur avec atteinte de l'isthme et du pôle inférieur du lobe opposé à la 2ième scintigraphie, ce qui correspondait bien à la lésion trouvée chirurgicalement.
- Dans notre cas n° 1, elle a permis de montrer la présence d'une encoche du "moignon"en post-opératoire et plus tard une régénération thyroïdienne après la 2ième intervention.
- Par ailleurs, dans le cas n° 3, après "thyroïdectomie totale", elle révèle la persistance d'une portion du lobe gauche illustrant bien la difficulté d'une telle opération.
- Une fois, la scintigraphie sera impossible du fait d'un traitement antérieur pour hypothyroïdie. A ce propos, rappelons que la saturation iodée rend l'examen impossible soit du fait d'une exploration antérieure utilisant de l'iode, soit par prise médicamenteuse, (anti-thyroïdiens de synthèse ,sulfamides), ou alimentaire, (rutabagas, choux, crustacés , coquillages).

Pour illustrer l'importance de la scintigraphie dans le diagnostic topographique d'une tuméfaction cervicale, nous allons rapporter l'observation d'une de nos patientes, Mme R..., hospitalisée dans le service du Professeur PUTELAT pour l'apparition d'une telle tuméfaction avec signes compressifs.

Résumé : Apparition d'une tuméfaction cervicale médiane paraissant thyroïdienne, avec signes de compression chez une femme de 50 ans - Adénopathies cervicomédiastinales, cartographie thyroïdienne normale - Biopsie ganglionnaire : diagnostic de lymphosarcome - Mort dans un état de dyspnée aigüe au début du traitement chimiothérapique.

Il s'agissait d'une patiente obèse (70 kg - 1,60 m), sans antécédents particuliers. Depuis un mois, elle présentait une asthénie marquée, sans amaigrissement. Une semaine avant son hospitalisation, apparition d'une voussure de la région sus-sternale avec dysphagie prédominante aux solides et quelques jours plus tard, légère dyspnée, mais pas de dysphonie.
A l'examen : la tuméfaction cervicale paraissait thyroïdienne, mais assez basse, fixée, n'ascencionnant ni à la toux, ni à la déglutition. Mensurations du cou : 38,2 et 42 cm. Perception de plusieurs adénopathies dures, non douloureuses, sus claviculaires internes bilatérales et nettement séparées de la masse médiane. Autres aires ganglionnaires libres. Pas d'hépatosplénomégalie. Etat subfébrile, râles bronchiques disséminés dans les deux champs pulmonaires. Pas de signes d'hyper ni d'hypofonctionnement thyroïdien.
Vitesse de sédimentation : 41 à 85 mm, puis ascencion à 121-147 mm Fibrinogène à 8,40 g/l, monocytose à 6,5 % de la NF. Absence d'anticorps antithyroïdiens. Electrophorèse normale.
Radiographies pulmonaires : élargissement en cheminée du médiastin, masse polylobée, antérieure et supérieure aux tomographies.
Plusieurs hypothèses se posaient :
- soit carcinome thyroïdien anaplasique avec envahissement ganglionnaire fulgurant,
- soit affection ganglionnaire maligne primitive avec hypotrophie thyroïdienne d'accompagnement ou même localisation intra-thyroïdienne.

Fixation thyroïdienne normale : 13 % à la 2ième heure ; 26 % à la 6ième heure ; 50 % à la 24ième heure.

Le 21/07/72, biopsie d'un ganglion latéro-carotidien gauche friable, contenant du pus. Les fragments révélaient à l'examen anatomopathologique, de multiples cellules très altérées,avec des vestiges nucléaires hyperchromatiques non identifiables.
Le 29/07/72, (Professeur BRIET), incision sus claviculaire gauche et prélèvement d'un ganglion dont le centre était pseudocaséeux
Examen anatomopathologique (Professeur MICHIELS) : diagnostic de lymphosarcome.

- On pratique des radiographies osseuses, une lymphographie pédieuse bilatérale, un myélogramme - Examens normaux.
- Un début de traitement avec 2 mg d'Oncovin par semaine, 60 mg/j de Solupred est entrepris ; une cobalt-thérapie étant envisagée en cas de bonne régression ganglionnaire. Mais la malade meurt le 8/09/1972, avant sa réalisation dans un état de dyspnée paroxystique, la bronchoscopie ayant montré une compression trachéale basse,dûe probablement à une hémorragie intra-tumorale.

Nous voyons que chez cette patiente, la scintigraphie a permis de montrer l'intégrité de la glande thyroïde et la nature ganglionnaire de la masse sera affirmée par la biopsie chirurgicale.

BUFFAT (17), en 1968, rapporte 3 observations semblables mais où l'atteinte ganglionnaire était hodgkinienne. Pour lui, le diagnostic n'est possible qu'en per-opératoire ; le thyroïde était intacte à la chirurgie. En fait, l'auteur ne s'est pas aidé de la scintigraphie qui lui aurait permis de porter le diagnostic de tuméfaction extra-thyroïdienne en pré-opératoire.

Au cours de notre étude, nous rapporterons une autre observation, celle de Mme F..., où la scintigraphie thyroïdienne sera normale et le diagnostic porté, celui de thyroïdite subaigüe atypique, associée à un lymphosarcome ganglionnaire.

D) AUTRES MOYENS D'INVESTIGATION DE LA TUMEUR THYROIDIENNE

1) La biopsie.

Elle est d'importance capitale car elle permet de confirmer ou d'infirmer la malignité de la tuméfaction thyroïdienne lorsque l'ablation en est impossible. Les biopsies doivent être multiples sur la tumeur et à la jonction tissu pathologique, tissu sain. Il pourra s'agir également de biopsies ganglionnaires, qui pourront être d'une aide précieuse au diagnostic du lymphome thyroïdien.

2) La drill-biopsie.

Elle est à rejeter car les risques d'hémorragie et de diffusion tumorale sont importants. Elle n'a de valeur que si elle intéresse la tumeur.

3) l'examen extemporané.

Il devra être effectué sur la pièce de lobectomie thyroïdienne ou éventuellement sur un ganglion lymphatique de voisinage ou prélevé à distance. Il permet d'affirmer la malignité, mais très souvent la nature exacte du processus tumoral ne pourra être précisée.

4) la ponction aspiration d'un ganglion.

Méthode simple, facile à effectuer, mais qui a ses limites ; si elle est négative elle ne suffit pas à éliminer le diagnostic. Au contraire, si elle est positive, une biopsie exérèse ganglionnaire est souhaitable pour préciser le type histologique.

5) L'échographie.

D'après BLUM (1972) (13), elle est de réalisation facile

et permet :

- De différencier les lésions thyroïdiennes solides, des kystiques.

- De renseigner sur le 3ième dimension de la tumeur : sa profondeur, alors que la palpation et la scintigraphie ne renseignent que sur la hauteur et la largeur
- Eventuellement, de savoir si la diminution de volume d'une tuméfaction est en rapport avec la régression de la tumeur elle-même, ou la résorption d'une hémorragie intratumorale.

Elle permet de suivre la courbe d'involution tumorale sous thérapeutique.

6) La thermographie.

Le nodule froid isotopique et chaud à la thermographie a des chances d'être un cancer.

7) L'artériographie. (INGENITO, 1974 - 58)

Elle a l'intérêt de montrer la vascularisation de la tumeur et l'existence d'une anastomose artérioveineuse en cas de souffle à l'auscultation, guidant ainsi le chirurgien.

8) La lymphographie thyroïdienne. (SMYRNIS, 1975 - 132)

Intéressante, elle est basée sur le fait que la thyroïde contient de nombreux canaux lymphatiques. On injecte 1 ml de lipiodol ultrafluide dans chaque lobe par ponction directe. SMYRNIS a pratiqué une étude comparative et a montré que les données morphologiques ne sont pas inférieures à celle de la scintigraphie, et qui plus est, cela permet de détecter de petits nodules indécelables par toute autre méthode.

En fait, ces quatre derniers examens ne sont pas de pratique courante. Parmi nos patients, dans notre 1re observation,

de simples biopsies ont été effectuées car la tumeur était inopérable. Chez Mme R. G..., ce sont les adénopathies axillaires prélevées qui affirment le diagnostic.

E) LE RETENTISSEMENT DU LYMPHOME MALIN

Cette tumeur thyroïdienne, froide à la scintigraphie s'accompagnera ou non d'un syndrome compressif, d'adénopathies.

Elle pourra également entraîner des manifestations générales, notamment un trouble de la fonction thyroïdienne.

1) Retentissement locorégional.

a) Les signes de compression.

Dûs à l'augmentation du volume tumoral qui comprime les organes de voisinage, ils seront surtout présents dans les formes avec extension extracapsulaire, et souvent constatés lors de la première consultation, dont ils peuvent même en être le motif. Ceci est en rapport avec le développement rapide des lymphomes malins thyroïdiens.

Par ordre de fréquence décroissante, il pourra s'agir d'une dysphagie, d'une dysphonie, d'une dyspnée ou de leur association.

- La dysphagie est banale, d'abord aux solides puis aux liquides. NYOUNAI-HANDY (1972) (97), en décrit 7 cas sur 12 patients. BURKE et BUTLER (1977) (19), 3 cas sur 24 patients.
- La dysphonie, par paralysie récurrentielle uni ou bilatérale. Pour METCALFE (1961) (86), cette atteinte était rare. CAPPELAERE (1972) (27) en trouve 2 cas sur 7 patients, BURKE et BUTLER (1977) (19), 3 cas sur 24 patients, par contre NYOUNAY-HANDY (1972) (97)

rapporte 6 paralysies récurrentielles sur 12 patients dont 2 bilatérales,

Un cas particulièrement intéressant a été rapporté par SOUSTELLE (1971) (134) : il s'agissait d'une femme de 29 ans, atteinte d'un réticulosarcome découvert par paralysie récurrentielle, mais dûe à un envahissement médiastinal. Ce n'est que 6 mois après la découverte de l'opacité arrondie parahilaire gauche, qu'apparaît un petit goître bosselé multinodulaire Le récurrent était libre sur tout le trajet cervical. Il pensait que la tumeur thyroïdienne était primitive, étant donné la rareté des métastases du corps thyroïde. Il souligne le fait que si la paralysie récurrentielle droite oriente presque d'emblée vers une lésion thyroïdienne, la gauche est plus complexe du fait du trajet intrathoracique du nerf, son atteinte pouvant être dûe à des adénopathies médiastinales, des malformations cardio-aortiques.

- La dyspnée :
  * soit simple dyspnée d'apparition progressive. CAPPELAERE (1972) (27), en rapporte 5 cas sur 7 observations, FILLIOL (1966) (39), 3 cas dûs à un goître hodgkinien sur 15 observations ;
  * soit, brutale paroxystique, nécessitant dans les cas extrêmes comme nous l'avons vu une trachéotomie ou dans les cas intermédiaires une cobalt-thérapie. BOUCHE (1968) (14), 1 cas ; CAPPELAERE (1972) (27), 2 cas.

- Souvent, ces signes sont associés : NYOUNAI-HANDY (1972) (97), signale l'association dysphonie, dysphagie chez 6 de ses 13 patients dès la première consultation.

- Ils sont bien sûr fonction de l'extension de la tumeur ; LACCOUREYE (1972) (67), note qu'étant donné

une extension tumorale rapide ses 8 patients (6 au moment de la première consultation), ont présenté en pré-opératoire, une dyspnée, dysphonie ou dysphagie en rapport avec 6 envahissements laryngotrachéaux, trois oesophagiens et 7 médiastinaux.

WOOLNER, (1966) (160), rapporte que ces signes seront le plus fréquemment observés dans les cas inopérables et invasifs. Sur ses 20 patients avec extension extra-capsulaire et opérables, il trouve 11 fois un ou plusieurs de ces signes (8 dysphagies, 5 dysphonies). Dans son groupe de tumeurs ne dépassant pas la capsule le syndrome compressif n'est présent que 5 fois sur 16 patients.

Nous avons réussi à rassembler dans la littérature 120 observations exploitables quant à la présence ou non de signes compressifs lors de la première consultation ; sur ces 120 observations, 49 présentaient l'un ou l'autre de ces symptômes, soit une fréquence de 43 %.

Parfois il n'existe aucun signe fonctionnel, malgré l'existence d'une compression trachéale sur les radiographies cervicales : nous avons noté ce fait 4 fois sur 33 observations de la littérature. De même, l'exploration chirurgicale pourra révéler un envahissement récurrentiel, sans pour autant qu'il n'y ait eu cliniquement d'épisode de dysphonie : c'est le cas de nos patientes n° 4 et n° 6.

Sur 6 observations, 2 patientes présentaient une dysphonie lors de la première consultation, 2 autres n'avaient aucun signe compressif, quant aux deux derniers, nous n'avons pas de précision sur ce sujet (voir tableau n° 1 et n° 2).

En ce qui concerne l'existence d'une symptomatologie douloureuse, sa place est à part dans le cadre des signes fonctionnels, car la tumeur en elle-même est indolore. Aussi, est-elle exceptionnellement mentionnée dans la littérature et nécessite pour être présente une extension tumorale importante avec compression ou envahissement nerveux. FILLIOL (1966) (39), cite 3 cas de douleurs cervicales dont un cas avec irradiation à l'angle de la machoire (observations de ROVELLO, RUPP-MORAN, ROBERTS).
Une telle symptomatologie douloureuse peut être également dûe à une localisation secondairedu lymphome thyroïdien. L'une de nos patientes se plaignait de dorsalgies lors de la première consultation, mais aucune métastase n'a pu être mise en évidence. SHIN (1976) (127), rapporte un cas semblable chez une patiente qui présentait des douleurs interscapulaires. Les radiographies furent toujours négatives.

b) Les adénopathies.

La répartition des adénopathies dépend du drainage lymphatique de la glande thyroïde. GUERRIER (49) en 1974, rapporte les données de ROUVIERE et y ajoute quelques données récentes :

- ROUVIERE distinguait les collecteurs médians supérieurs qui gagnent les ganglions supérieurs de la chaîne jugulaire interne, habituellement les sous digastriques ; les collecteurs médians inférieurs gagnant la chaîne ganglionnaire transversale et la chaîne récurrentielle, plus rarement les ganglions médiastinaux supérieurs. Les collecteurs latéraux gagnant la chaîne jugulaire interne, les collecteurs postérieurs se drainant vers la chaîne récurrentielle, les postéro-supérieurs dans 1/5 des cas vers les ganglions rétro-pharyngiens.

- données nouvelles : il existe un drainage sus-isthmique direct vers les éléments supérieurs de la chaîne jugulaire interne, sous isthmique direct vers les ganglions médiastinaux supérieurs, un drainage suivant l'artère thyroïdienne inférieure vers la chaîne jugulaire interne dans sa partie basse et la chaîne cervicale transverse.
  Ceci ne permet pas d'expliquer les atteintes axillaires parfois rencontrées.

Nous avons relevé parmi les observations de lymphomes malins primitifs du corps thyroïde, de la littérature, le nombre de patients qui présentaient des adénopathies palpables lors de la première consultation.

Auteurs	patients avec adénopathies	nombre total de patients
METCALFE (1961) (86)	2	6
MIKAL (1964) (89)	0	4
BOUCHE (1966) (14)	1	1
WOOLNER (1966) (160)	6	36
FUJIMOTO (1967) (42)	6	6
GIBSON (1968) (44)	0	1
SHIMKIN (1969) (126)	6	11
RAYFIELD (1971) (107)	2	14
KLEIN (1972) (66)	1	5
LACCOUREYE (1972) (67)	4	5
BISBEE (1975) (·12)	0	1
BEAUGIE (1976) (11)	7	21
SHIN (1976) (127)	0	4
TAYLOR (1976) (142)	2	2
BURKE (1977) (19)	12	21
	52	145

Nous trouvons donc 52 patients sur 145, présentant des adénopathies palpables lors du premier examen, ce qui représente une fréquence de 35 %. Dans les séries publiées, ces adénopathies par ordre de fréquence décroissante sont localisées au niveau des aires cervicales antérieures et postérieures, sus claviculaires, médiastinales et exceptionnellement axillaires, ce qui nous paraît contestable, problème dont nous reparlerons.

Rappelons que l'atteinte médiastinale est habituellement plus fréquente dans la maladie de Hodgkin que dans les lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires classiques (JONES, 1973 - 61 ; WONG, 1975 - 161). Nous confirmerons ces données lors de l'étude évolutive de nos lymphomes malins primitifs du corps thyroïde.

La recherche de ces adénopathies est d'importance majeure, puisque dans les cas douteux, elle constitue un argument clinique essentiel pour permettre la distinction entre une forme primitive ou secondaire de lymphome malin thyroïdien. Elles sont généralement plus nombreuses et présentes à distance de la glande thyroïde dans les formes secondaires d'après CAPPELAERE (1972) (27). CORDIER et DARGENT (1966) (28) rapportent un cas de lymphosarcome thyroïdien qui s'était révélé de manière identique à une tumeur primitive, par une augmentation du volume cervical, mais qui après palpation d'adénopathies inguinales multiples concomitantes, fut considéré comme une tumeur secondaire.

Il est habituellement admis que les lymphomes malins du corps thyroïde sont peu adénogènes en comparaison aux carcinomes papillaires ou médullaires. (LINDSAY, 1954 - 75 ; CORDIER et DARGENT, 1966 - 28 ; WELTI, 1968 - 156 ; KLEIN, 1972 - 66). OBEDIA (98) en 1972, rappelle les données de BLACK qui, sur 59 carcinomes notait 30 fois l'existence d'adénopathies cliniquement

palpables, soit une fréquence de 58 %,donc bien supérieure aux 35 % des lymphomes malins thyroïdiens. Il faut noter que parmi ces 35 % d'adénopathies palpables, il n'a pas été possible de déterminer la proportion de celles qui étaient réellement envahies.
FILIOL (1966) (39), sur 15 localisations hodgkiniennes primitives du corps thyroïde ne trouve que 6 observations sans adénopathies palpables. Parmi les 9 autres patients il y a : 8 cas d'adénopathies cervicales ou sus claviculaires,ou les deux associées, 6 médiastinales, 3 cas axillaires.

Parmi nos 6 patients, dans 5 cas nous n'avons trouvé aucune adénopathie à l'examen clinique. Dans le cas n° 5, un élargissement radiographique du médiastin supérieur était noté. Ceci correspond aux données de LALLEMANT (1973) (68), pour qui les adénopathies sont assez tardives ; en général il n'en trouve pas à son premier examen. Lorsqu'elles sont présentes,elles sont fermes ou dures, indolores, mobiles, mais parfois irrégulières fixées par extension au tissu de voisinage. Elles sont contemporaines de la découverte de la tumeur ou apparaissent le plus souvent à un moment quelconque de l'évolution du lymphome malin.

Parmi nos observations, il est intéressant de noter que si dans 5 cas le bilan clinique ne révèle aucune adénopathie, l'exploration chirurgicale en découvrira chez 4 de ces patients, (cas n°1, n° 2, n° 3, n° 6, voir tableau n° 5). L'existence d'adénopathies serait donc plus fréquente qu'il n'y paraît après simple examen clinique. Ceci souligne par ailleurs l'intérêt d'une cervicotomie au moins exploratrice dans le bilan d'extension locorégional de la tumeur, fait qui n'a été évoqué dans la littérature que par WOOLNER (1966) (160), et RAYFIELD (1971) (107). Ce dernier ne trouve des adénopathies palpables que dans 2 cas sur 20 patients examinés,alors qu'après cervicotomie et examen histologique, 6 malades présentaient un envahissement ganglionnaire locorégional.

Tableau n° 5

	Adénopathies		données chirurgicales
CAS 1 - Mme B...			
	aucune adénopathie	..... →	plusieurs petits nodules juxtathyroïdiens droits le plus gros de la taille d'un oeuf
CAS 2 - Mme M...			
	aucune adénopathie	..... →	petits ganglions récurrentiels bilatéraux
CAS 3 - M. M...			
	aucune adénopathie	..... →	3 adénopathies jugulo-carotidiennes droites
CAS 4 - Mme R...			
	aucune adénopathie	..... →	aucune adénopathie
CAS 5 - Mlle M...			
	élargissement du médiastin supérieur	... →	ganglions récurrentiels droits
CAS 6 - Mme R. G...			
	aucune adénopathie	..... →	2 adénopathies l'une au pôle inférieur de chaque lobe de la taille d'une bille

2) Retentissement général.

a) La fonction thyroïdienne

Nous ne ferons que rappeler brièvement les différents examens utilisés, puisque ce sont les mêmes que ceux habituellement employés devant toute pathologie thyroïdienne :

- le réflexogramme achilléen,
- le cholestérol sanguin,
- le métabolisme de base : il fut pratiqué chez un seul de nos patients avec un résultat de - 2 % (normes : - 10 % à + 20 %),
- les dosages hormonaux :
  * le P B I ou iode proteique stable,
  * le B E I ou iode hormonal ,
  * le test de Hamolsky ou test in vitro à la triodothyronine marquée,
- la courbe de fixation thyroïdienne de l'iode radioactif, examen capital, premier temps de l'exploration scintigraphique thyroïdienne. Nous avons vu précédemment les cas où elle est ininterprétable par saturation iodée.
- l'épreuve dynamique de Quérido ou de stimulation par l'hormone hypophysaire thyréostimulante (T S H) : KLEIN (66) en 1972 rapporte un cas où la scintigraphie thyroïdienne ne montrait aucune fixation, mais après administration de T S H, il constata l'apparition d'une image hétérogène avec quelques îlots fonctionnels. Il s'agissait d'une leucémie aigüe lymphoblastique. Il décrit également une autre observation dans laquelle l'administration de T S H permit la mise en évidence de deux petits nodules thyroïdiens dûs à un lymphosarcome lymphoblastique secondaire de la glande thyroïde.

b) Les disthyroïdies

Tous les auteurs s'accordent sur le fait que les lymphomes malins du corps thyroïde sont pratiquement toujours euthyroïdiens. Sur les 46 patients de WOOLNER (1966) (160), aucun ne présentait de trouble de la fonction thyroïdienne, même ceux dont la tumeur était volumineuse. LINDSAY (1954 (75), LALLEMANT (1973) (68), BURKE et BUTLER (1977) (19), rapportent également ce fait.

Lorsque des perturbations sont décrites, il s'agit d'hypothyroïdies se traduisant rarement par une symptomatologie clinique, mais généralement par de simples perturbations biologiques. Il s'agit en particulier d'un abaissement de la courbe de fixation iodée,que KLEIN (1972) (66) découvre chez 4 de ses 9 patients ; exceptionnellement, il a pu observer quelques signes cliniques d'hypothyroïdie,qu'il attribue à une réduction importante du tissu fonctionnel thyroïdien, et vraisemblablement à la coexistence de remaniements vasculaires. CAPPELAERE (1972) (27) trouve 3 cas de fixation thyroïdienne normale, 3 cas de fixation abaissée. FILLIOL (1966) (39), cite une observation de RUPP-MORAN (1962) avec diminution de la fixation thyroïdienne à 28 % à la 24ième heure dûe à une tumeur hodgkinienne primitive de la glande thyroïde.

D'exceptionnelles observations de myxoedème franc ont été décrites dans la littérature : l'une d'elles est rapportée par METCALFE (86) en 1961, l'apparition du myxoedème étant concomitant au développement d'un réticulosarcome thyroïdien. Un cas identique a été observé par ADE (2) en 1941.

Parmi nos observations notre cas n° 2 présente bien une hypothyroïdie, mais le problème en est différent puisque son développement est antérieur à celui de la tumeur.
Nos autres patients étaient tous euthyroïdiens.

Aucune observation de lymphome malin primaire du corps thyroïde avec hyperthyroïdie n'a été décrite dans la littérature.

c) les autres signes généraux

En dehors de son atteinte de la fonction thyroïdienne, la tumeur peut engendrer d'autres signes généraux :

- Une asthénie, en fait très rarement retrouvée dans la littérature. Seul METCALFE (1961) (86) pense qu'elle est assez fréquente dans les lymphomes malins primitifs du corps thyroïde. Elle sera bien sûr plus fréquente lors des atteintes secondaires de la glande.

- Il en est de même pour l'amaigrissement qui est généralement peu marqué. Le seul cas important que nous ayons trouvé est une perte de poids de 10 kg chez un patient de MIKAL (1964) (89). Pour LALLEMANT (1973) (68), l'existence de ces 2 signes cliniques est directement lié à l'accroissement du volume de la tumeur ; le court délai qui sépare la poussée tumorale de la première consultation, permettrait selon lui d'expliquer le caractère exceptionnel de ces signes.

- la fièvre est également rarement relatée. FILLIOL (1966) (39) la trouve une seule fois sur 17 "goîtres hodgkiniens"

- Nous n'avons jamais trouvé de sueurs nocturnes parmi les atteintes hodgkiniennes primitives de la glande thyroïde décrites dans la littérature.

- Quant au prurit, nous l'avons vu, un seul cas en a été décrit.

Parmi nos patients, en dehors du prurit, nous avons trouvé une seule fois un amaigrissement (4 kg) lors de la première consultation, mais il s'agissait d'une localisation thyroïdienne secondaire (Mme R. G...).
Aucun d'eux n'a présenté d'asthénie, sueurs nocturnes, fièvre.

Les signes généraux sont donc peu fréquents lors de la découverte d'un lymphome malin primitif du corps thyroïde ; ils pourront par contre apparaître en cours d'évolution.

II) LES LYMPHOMES MALINS SECONDAIRES DU CORPS THYROIDE

A) LE LYMPHOME MALIN GANGLIONNAIRE EST CONNU

Si l'envahissement thyroïdien survient en cours d'évolution d'un lymphome malin ganglionnaire connu, le diagnostic en est alors facile. KLEIN (1972) (66), rapporte 3 cas de lymphosarcomes secondaires de la glande thyroïde ; il signale que son atteinte est tardive par rapport aux autres localisations viscérales, la propagation se faisant surtout par voie lymphatique dans les lymphomes malins non hodgkiniens, par voie sanguine dans la maladie de hodgkin. Ce peut être également un lymphome malin de voisinage qui s'étend de proche en proche à la glande thyroïde. Nous n'en avons découvert qu'un cas dans la littérature décrit par LALLEMANT en 1973 (68).

B) LE LYMPHOME MALIN GANGLIONNAIRE EST INCONNU

1) Traduction clinique.

Il arrive que le lymphome malin secondaire du corps thyroïde soit découvert devant l'apparition d'une masse cervicale, identique à celle décrite par le Professeur PUTELAT (104) en 1971 dans une étude sur l'ensemble des tumeurs secondaires intrathyroïdiennes : "une telle tumeur est le plus souvent découverte par le malade lui-même ; il s'agit généralement de l'apparition rapide en quelques semaines ou quelques mois, d'une tuméfaction cervicale localisée à un lobe, soit nodulaire unique, soit multinodulaire, envahissant plus rarement la totalité de la glande". Nous constatons qu'hormis cet aspect nodulaire prédominant, les circonstances de découverte sont identiques à celles d'un lymphome malin primaire ce qui démontre toute l'importance du bilan clinique. L'existence

éventuelle d'adénopathies inguinales, d'un envahissement hépatique, splénique ou médullaire concomitant à la découverte de la tumeur thyroïdienne est en faveur d'une localisation secondaire.

Rappelons que les signes généraux de même que les perturbations biologiques seront le plus souvent rencontrés dans les formes disséminées au stade IV clinique. En ce qui concerne les troubles de la fonction thyroïdienne, SHIMAOKA en 1962 (124) décrit un cas de myxoedème dû à une métastase intrathyroïdienne d'un lymphome malin. Par contre, dans 5 autres cas, malgré la destruction totale de la glande, il n'a pas trouvé d'hypothyroïdie. SHIMAOKA publie également en 1976 (125) la seule observation de la littérature associant une hyperthyroïdie et un lymphome malin du corps thyroïde. Il s'agit d'une patiente atteinte d'un lymphosarcome ganglionnaire de type nodulaire, bien différencié, qui, après 3 ans d'évolution présente une augmentation du volume thyroïdien, avec parallèlement apparition d'une tachycardie à 145 /mn, nervosité, intolérance à la chaleur ; la scintigraphie est impossible, la fixation thyroïdienne étant à 2,4 % à la 6ième heure et 0,6 % à la 24ième heure ; le diagnostic de lymphome malin secondaire de la glande thyroïde est porté par biopsie à ciel ouvert. Après radiothérapie, il note une chute de la T 4 à 8,0 puis 4,1 microg/100 ml indiquant bien le contrôle de la tumeur dans l'hyperthyroïdie.

Il l'explique par la destruction du tissu thyroïdien, par la tumeur qui libérait dans un premier temps des hormones thyroïdiennes. Secondairement, lorsqu'elle devient plus importante apparaîtrait une euthyroïdie puis une hyperthyroïdie. Toutefois, il s'étonne de l'absence d'hypothyroïdie dans certaines observations, malgré la destruction quasi totale de la glande. C'est pourquoi il émet comme deuxième hypothèse la possibilité d'une hypersécrétion réactionnelle du tissu adjacent à la tumeur.

D'autres auteurs dans le cadre d'une association carcinome thyroïdien, hyperthyroïdie ont pensé à l'existence d'un syndrome paranéoplasique. Il ne faut cependant pas oublier qu'une telle association hyperthyroïdie-lymphome malin est en fait contradictoire, puisque l'activité de la cellule néoplasique est en principe nulle ou réduite.

Seule, notre 6ième patiente, Mme R. G... fut considérée comme un lymphome malin secondaire du corps thyroïde avec envahissement concomitant du thymus. Dans la littérature nous avons trouvé un cas d'atteinte thyroïdienne et thymique par une maladie de Hodgkin. Toutefois, l'atteinte thyroïdienne était considérée comme primitive et l'envahissement thymique est apparu 2 mois après son diagnostic. KLEIN (66) en 1972, cite une observation de FRANCUCCI (1966) avec localisation thyroïdienne secondaire à un lymphome malin thymique, mais il s'agissait d'un réticulosarcome.

2) Tumeurs découvertes lors d'un examen systématique ou par autopsie.

a) Comme l'a montré SHIMAOKA (1962) (124), la palpation lors d'un lymphome malin secondaire de la glande thyroïde est rarement révélatrice ; il sera donc exceptionnellement découvert lors d'un examen systématique. En effet, sur 20 lymphomes malins de taille inférieure à 1 cm, aucun n'était palpé. Sur 15 cas mesurant 1 à 2 cm, un seul était palpé. Sur 16 cas supérieurs à 2 cm, 9 seulement étaient palpés, soit au total 10 lymphomes malins secondaires du corps thyroïde découverts par la palpation sur 51 envahissements. Il souligne par ailleurs que certaines tumeurs ne peuvent être détectées que par une étude microscopique d'où l'intérêt de multiples sections et prélèvements. Ces données sont également admises par SILVERBERG (1966) (128), qui sur 11 lymphomes malins découvre seulement 3 localisations thyroïdiennes secondaires par la palpation.

b) Comme nous l'avons vu lors de l'étude de la fréquence des lymphomes malins secondaires du corps thyroïde, les publications les concernant sont surtout des résultats d'autopsies. Il faut toutefois remarquer que l'atteinte thyroïdienne secondaire est certainement plus fréquente qu'il n'est classiquement admis. En effet, dans beaucoup d'autopsies de lymphomes malins ganglionnaires classiques, la glande thyroïde n'est pas prélevée ou la réalisation des coupes pour l'étude histologique n'a pas été minutieuse. Dans notre recherche personnelle sur 524 lymphomes malins ganglionnaires seulement 11 autopsies ont été pratiquées et parmi celles-ci, la thyroïde ne fut pas toujours prélevée en raison de la cicatrice résiduelle. Aucun envahissement secondaire du corps thyroïde n'a été diagnostiqué cliniquement ou lors de ces rares autopsies parmi ces 524 lymphomes malins.

SILVERBERG (128) en 1966, rapporte que sur 117 autopsies de l'Institut pathologique des forces armées américaines, dans 38 % des cas aucune référence à la glande thyroïde n'était donnée. Sur 2 185 autopsies de l'hôpital de Boston, seulement 1 371 (62,8 %) incluaient l'exploration de la thyroïde.

III) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A) LES CARCINOMES THYROIDIENS

Au terme de ces données se pose au clinicien le problème de la nature bénigne ou maligne d'une telle tumeur thyroïdienne. Certes, si la poussée rapide, la dureté, la fixation de la tuméfaction, son caractère lacunaire à la scintigraphie, la présence d'adénopathies permettent une forte présomption de sa malignité, celle-ci ne peut être affirmée. Devant un tel tableau clinique, en particulier en cas de tumeur envahissant les organes de voisinage avec adénopathies satellites, c'est le diagnostic de carcinome thyroïdien qui est le plus souvent porté en préopératoire, (WOOLNER, 1966 - 160 ; CAPPELAERE, 1972 - 27).

Nous rapporterons à ce propos une observation originale :

Résumé : Mlle B..., 61 ans, hospitalisée dans le service du Professeur PUTELAT en raison de l'apparition d'une masse latéro-cervicale droite survenue sur un goître nodulaire existant depuis 20 ans. Présence de signes de compression. Scintigraphie thyroïdienne normale. Thyroïdectomie subtotale, adénectomie cervicale droite ; diagnostic de carcinome vésiculo-papillaire thyroïdien associé à un lymphosarcome ganglionnaire de voisinage. Cobalt-thérapie.

- antécédents : mère porteuse d'un volumineux goître non traité. elle-même présentait à 15 ans un petit goître traité par de l'iode qui avait régressé. Depuis plus de 20 ans, réapparition du goître nodulaire, mais aucune exploration n'a été pratiquée.

- Depuis quelques mois, développement d'une masse latéro-cervicale droite sans signes de disfonctionnement thyroïdien.
  Examen : masse de 5 x 4 cm peu mobile à la déglutition, dure hétérogène, qui semble se fixer à la palpation lorsque le sterno-cléido-mastoïdien est sous tension. Cette masse ne semblait pas thyroïdienne et est à différencier du goître nodulaire droit 4 x 3 cm, ferme, régulier, bien mobile, sans signes de compression. Examen oto-rhino-laryngologique normal, trachée en place, pas d'image médiastinale, la fonction thyroïdienne est normale
  T 4 : 9,3 mcg/100 ml , iode protidique : 3,4 mcg/100 ml
  Réflexogramme achilléen = 250 ms.
  A la scintigraphie, la glande thyroïde est de volume moyen, disymétrique à lobe droit prédominant, qui présente une zône afixante concordant avec la palpation.
  A la numération de formule sanguine : lymphocytose à 39,5 %, monocytose à 6,5 %, neutropénie à 51,5 %. La radiographie pulmonaire est normale.

- le 4/02/1976, le Professeur FERRY réalise une adénectomie cervicale droite (3 gros ganglions et plusieurs petits), le nodule thyroïdien droit paraissait très suspect macroscopiquement, adhérent aux muscles, dur, parcouru de vaisseaux irréguliers ; lobectomie totale droite avec dissection du récurrent, subtotale gauche.

- Examen anatomopathologique, Professeur MICHIELS (n° HB 2901) :
  1) ganglions lymphatiques : à l'extemporané il était impossible de préciser s'il s'agissait d'un authentique lymphome nodulaire ou d'une hyperplasie folliculaire. Microscopie : lymphosarcome nodulaire pléomorphe de DIEBOLD ou lymphome centroblasto œntro-cytique de LENNERT.
  2) pièce de thyroïdectomie : il s'agissait d'un carcinome vésiculopapillaire à contingent papillaire prédominant développé semble-t-il sur un vieil adénome.
- Le 22/03/1976, lymphographie pédieuse bilatérale normale.
- Le 7/04/1976, laparotomie : ablation de 3 ganglions latéro-aortiques gauches, biopsie de foie, biopsie de crête iliaque examens normaux.
- Mai/Juin 1976 : cobalt-thérapie : 4 000 rads sur les chaînes ganglionnaires cervicales supérieures et sous mentonnières ainsi que l'anneau de Waldeyer 5 000 rads sur les chaînes cervicales en dessous de l'os hyoïde et les deux creux sus-claviculaires. 4 000 rads au médiastin supérieur.
- Mars 1977, nouveau bilan, normal.

B) LES THYROIDITES

Si dans le meilleur des cas la tuméfaction cervicale évoque une tumeur maligne, il n'est pas rare que devant une forme intracapsulaire, le diagnostic de thyroïdite soit porté en pré-opératoire, (WOOLNER, 1966 - 160 ; CAPPELAERE, 1972 - 27). C'est alors le plus souvent une thyroïdite de Hashimoto qui est évoquée, avec son goître souvent irrégulier de consistance ferme, comme dans le lymphome malin et pouvant même s'accompagner d'adénopathies satellites. De plus, le fait qu'il soit possible de rencontrer des anticorps antithyroïdiens comme nous le verrons dans les lymphomes malins du corps thyroïde isolés, sans thyroïdite de Hashimoto associée, peut venir renforcer ce diagnostic.

Plus rarement devant une tumeur avec extension extra-capsulaire, le diagnostic de thyroïdite de Riedel sera porté en pré-opératoire. MIKAL (1964) (89) et KLEIN (1972) (66), en ont décrit chacun un exemple.

Citons enfin un cas personnel où le diagnostic de thyroïdite subaigüe atypique a été retenu, mais dans lequel l'existence d'un lymphome malin thyroïdien ne peut être totalement exclu.

Résumé : Mme F..., patiente de 74 ans, présente depuis 2 ans une augmentation du volume cervical qui s'est brusquement accentuée avec apparition de signes de compression en Janvier 1974. Fixation thyroïdienne basse avec iode protidique effondré. Devant la régression spectaculaire sous corticothérapie, le diagnostic de thyroïdite subaigüe est porté.
Mai 1974, localisations ganglionnaires cervicales, axillaires droites, hypertrophie parotidienne gauche. Nodule de la base pulmonaire droite.
Prélèvements ganglionnaires : diagnostic de lymphome malin.

- Antécédents : oedème de Quincke, puis troubles digestifs en 1935, rattachés à un taénia solium.
- Depuis 2 ans, augmentation du volume cervical. Elle consulte son médecin traitant en Mai 1973, qui palpe un petit nodule au niveau de la glande thyroïde. Le réflexogramme achilléen et l'iode protidique pratiqués alors sont normaux.
- En Janvier 1974, elle présente une dysphagie durant 10 jours, puis brutalement apparition d'une taux rauque avec tirage sus sternal, cornage pour lesquels elle est hospitalisée en urgence. Il n'y a pas de signe d'hypofonctionnement thyroïdien. A la palpation : goître diffus, dur, très irrégulier, de mobilité limitée. Pas de douleurs ni spontanées ni à la palpation. Pas d'adénopathies satellites ni à distance. Le reste de l'examen est normal.
  Des radiographies, tomographies cervicales, médiastinales montrent un rétrécissement de la trachée en sablier, en regard de D 1, avec refoulement à gauche.
  La vitesse de sédimentation : 66 mm à la 1re heure ; 96 mm à la 2ième heure.
  Elle reçoit une injection de dépomédrol en urgence, puis 6 comprimés de Solupred par jour pendant 15 jours, puis 4 comprimés par la suite.

L'amélioration est spectaculaire ; au bout de 10 jours il n'y a plus de signes compressifs, la glande a diminué de volume et la palpation révèle un petit corps thyroïde semblant normal. La vitesse de sédimentation est redescendue à 22 mm à la 1re heure L'exploration thyroïdienne montrait un défaut de fixation comme prévu : 2 % à la 2ième heure ; 62 % à la 6ième heure, 1 % à la 24ième heure ; mais, le PBI était abaissé à 1,6 mcg - T4= 35 mcg/100 ml. Réflexogramme achilléen à 260 ms.
Aucune scintigraphie ne peut donc être effectuée.
Devant l'évolution spectaculaire sous corticothérapie, on élimine le diagnostic de cancer thyroïdien, et celui de thyroïdite atypique est porté.
De nouvelles radiographies cervicales ne montrent plus qu'une légère empreinte sur le bord gauche de la trachée.

- le 2/03/1974, nouvelle consultation. Pas de modification de l'état de la patiente.
- le 13/04/1974, hospitalisation pour une poussée ganglionnaire sous maxillaire bilatérale, non douloureuse et une dysphagie aux solides.
  à l'examen : hypertrophie parotidienne gauche non douloureuse, comblement des creux sus claviculaires, hémiparésie du voile du palais droit et léger ptosis droit, deux adénopathies axillaires droites mobiles, dures, non douloureuses, plusieurs adénopathies inguinales bilatérales.
  La thyroïde n'est pas modifiée. Amaigrissement de 3 kg. Pas de température.
  La vitesse de sédimentation est à 93 mm à la 1re heure ; 118 mm à la 2ième heure.
  Elévation des alpha 2 globulines à 15,5 à l'électrophorèse.
  Myélogramme normal. A la NF lymphocytopénie à 13 %, puis 4 % polynucléose neutrophile à 84,5 % puis 93 %.
  A la radiographie pulmonaire : image ronde de la base droite semblant métastatique.

- le 29/04/74, prélèvement de deux ganglions axillaires droits : le diagnostic anatomopathologique (Professeur MICHIELS, examen n° X 3085) de lymphome malin est porté ; mais, celui-ci est difficile à étiqueter, peut être de type lymphohistiocytaire.
  Aucune chimiothérapie ne peut être entreprise étant donné l'état de la patiente qui décède le 16/05/74.

Cette observation est intéressante car elle montre que l'investigation chirurgicale du corps thyroïde, avec au minimum des biopsies, est toujours nécessaire devant une tuméfaction thyroïdienne. Un simple prélèvement ganglionnaire aurait conduit au diagnostic de lymphosarcome, évoquant une métastase thyroïdienne, métastase que l'on ne peut affirmer que sur des biopsies ; il s'agit en fait d'une deuxième tumeur primitive du corps thyroïde, de survenue toujours possible, surtout sur des terrains immunologiquement affaiblis.

Dans la littérature, nous avons trouvé une fois une telle association de lymphosarcome ganglionnaire et de carcinome thyroïdien. Il s'agit d'un patient de VOISIN (1975) (151) qui vit apparaître un carcinome thyroïdien 5 ans après une irradiation cervicale pour lymphosarcome ganglionnaire. Elle diffère toutefois de notre observation, par le fait qu'il s'agit d'un carcinome anaplasique, par l'existence d'une irradiation antérieure et son apparition 5 ans après cette irradiation. Nous n'avons par contre trouvé aucun cas de lymphosarcome ganglionnaire et de carcinome vésiculo-papillaire découverts simultanément. Il nous paraît intéressant, bien qu'elle soit différente de notre cas, de citer une observation d'AYALA (1968) (7), qui découvrit chez un patient la coexistence d'un lymphome malin du corps thyroïde, d'un adénocarcinome thyroïdien et d'une maladie de Hashimoto.

Du fait de la régression rapide sous corticothérapie et des anomalies de l'iode protidique, le diagnostic de thyroïdite subaigüe atypique a été retenu. Toutefois, connaissant l'évolution de la patiente on ne peut s'empêcher de penser à l'existence d'un lymphome malin thyroïdien ; certes, aucune radiothérapie n'a été appliquée, mais l'effet bénéfique d'une corticothérapie sur le syndrome compressif d'un lymphome malin du corps thyroïde est reconnu. Une autre hypothèse peut être retenue, celle de l'association d'une thyroïdite subaigüe et d'un lymphome malin thyroïdien. Nous en avons trouvé un exemple dans la littérature rapporté par LOPEZ-MAJANO (1975) (76) : la patiente, âgée de 48 ans présente un tableau de thyroïdite subaigüe avec augmentation du volume cervical et syndrome compressif apparus en quelques jours. La triodothyronine et la thyroxine sont abaissées. La tuméfaction régresse sous corticothérapie. 2 mois plus tard, une scintigraphie révèle un nodule froid du lobe droit. Le diagnostic de thyroïdite chronique sévère avec rupture capsulaire est porté après thyroïdectomie subtotale. 4 mois plus tard, décès de la patiente, l'autopsie révélant une thyroïdite subaigüe associée à un lymphosarcome du corps thyroïde.

IV) CONCLUSION

Au terme de l'étude clinique, l'affection thyroïdienne se présente sous 3 tableaux sémiologiques différents :

- Dans la 1re éventualité, il s'agit d'un corps thyroïde augmentant rapidement de volume, mais aux limites précises, qui évoque le plus souvent une affection bénigne que maligne.

- Dans la 2ième éventualité, il existe un gros corps thyroïde qui s'accompagne d'adénopathies cervicales et se complique parfois de signes de compression. Le diagnostic pré-opératoire de carcinome thyroïdien est alors pratiquement toujours porté, celui de lymphome malin ne serait jamais évoqué.

- Dans la 3ième éventualité, la tumeur thyroïdienne survient dans un contexte d'adénopathies généralisées. L'hypothèse d'un carcinome thyroïdien ou plus rarement d'un lymphome malin ganglionnaire est soulevée (en dehors de certaines formes secondaires où ce dernier est déjà connu).

DIAGNOSTIC

ANATOMO-CLINIQUE

Etant donné l'existence des trois éventualités qui se posent au clinicien, il apparaît que le diagnostic de lymphome malin thyroïdien repose avant tout sur l'étude morphologique de la tumeur. Du point de vue macroscopique, les lésions tumorales thyroïdiennes ne sont pas spécifiques,et c'est l'étude microscopique qui permettra seule d'apporter la preuve diagnostique.

MACROSCOPIE

Les localisations thyroïdiennes des lymphomes malins non hodgkiniens et des lymphomes malins hodgkiniens se présentent sous le même aspect macroscopique. 80 dossiers seulement ont pu être exploités pour l'étude macroscopique de ces tumeurs. Ce sont des observations qui appartiennent aux publications de METCALFE (1961) (86), MIKAL (1964) (89), BOUCHE (1966) (14), WOOLNER (1966) (160), FUJIMOTO (1967) (42), GIBSON (1968) (44), SHIMKIN (1969) (126), CAPPELAERE (1972) (17), KLEIN (1972) (66), LACCOUREYE (1972) (67), BISBEE (1975) (12), SHIN (1976) (127), TAYLOR (1976) (142).

I) LE POIDS DE LA TUMEUR THYROIDIENNE

Il varie de 7,5 à 300 g avec un poids moyen de 150 g. D'après l'étude des données de la littérature, il n'est pas possible de préciser s'il s'agit du poids de pièces de lobectomies thyroïdiennes ou de pièces de thyroïdectomies totales ou subtotales

II) LES FORMES MACROSCOPIQUES DES LYMPHOMES MALINS THYROIDIENS

Les lymphomes de la glande thyroïde peuvent se présenter sous trois formes macroscopiques différentes : une forme tumorale

massive, une forme nodulaire pluricentrique, et une forme localisée uninodulaire. Dans le tableau n° 6 , nous avons rassemblé les données macroscopiques concernant les 80 observations de notre étude.

A) LA FORME TUMORALE MASSIVE

C'est la plus fréquente, elle s'observe dans 55 % des cas. L'atteinte totale des deux lobes thyroïdiens se rencontre deux fois plus fréquemment que l'atteinte unilatérale d'un seul lobe. La glande thyroïde est augmentée de volume et déformée par une tumeur polylobée, massive, diffuse, mal limitée. A la coupe, le tissu tumoral est blanc grisâtre, ferme, remanié par des foyers nécrotico-hémorragiques importants (METCALFE, 1961 -86)

Ces tumeurs massives et infiltrantes peuvent être très volumineuses et atteindre 15 cm de diamètre (WOOLNER , 1966 -160). Elles se compliquent habituellement d'un rupture de la capsule thyroïdienne et d'un envahissement du muscle sterno-cléido-mastoïdien dans 80 % des cas. Dans notre 3ième observation, la tumeur était intracapsulaire. La compression des vaisseaux du cou, l'extension tumorale médiastinale sont rapportées dans 20 % des cas. L'envahissement de la trachée et de l'oesophage est également signalé dans 9 observations de la littérature ; décrites par WOOLNER (1966) (160), et LACCOUREYE (1972) (67). Un tel "blindage" néoplasique cervical explique parfois les problèmes opératoires posés par ce type de tumeur : 20 % des lymphomes malins thyroïdiens sont inextirpables chirurgicalement.

La présence d'adénopathies cervicales est retrouvée dans 36 % des formes tumorales massives diffuses.

Tableau n° 6

Extension	Macroscopie		
	*L. M. massive diffuse	*L. M. multinodulaire	*L. M. nodule unique
	55 % (44 cas)	27,5 % (22cas)	17,5 % (14 cas)
extracapsulaire	80 %	36 %	21 %
adénopathies cervicales	36 %	55 %	21 %

*L.M. lymphome malin

Il nous paraît intéressant de rapporter l'existense de lymphomes malins diffus du corps thyroïde sans atteinte ganglionnaire lymphatique concomitantes : dans 28 observations de notre étude : 1 cas de METCALFE (1961) (86), 2 cas de MIKAL (1964) (89), 17 cas de WOOLNER (1966) (160), 3 cas de CAPPELAERE (1972) (27), 1 cas de KLEIN (1972) (66), 1 cas de LACCOUREYE (1972) (67), 3 cas de SHIN (1976) (127). Il faut signaler que sur 11 patients de BURKE et BUTLER (1977) (19), ayant subi un bilan complet, y compris une lymphographie pédieuse bilatérale ou une laparotomie, 4 lymphomes malins de la glande thyroïde étaient totalement isolés.

Notre cas personnel n° 3 présentait des adénopathies jugulo-carotidiennes envahies.

B) LA FORME NODULAIRE PLURICENTRIQUE

Elle est notée dans 27,5 % des observations, donc 2 fois plus rare que la forme massive.

Le corps thyroïde est déformé par plusieurs nodules soulevant la capsule, localisés à un lobe ou aux deux lobes. Ces nodules peuvent être au contraire enchassés dans la glande et leur diamètre varie de 0,5 à 2 cm (METCALFE 1961 - 86, GIBSON, 1968 - 44). Ils sont de couleur blanc grisâtre, fermes à la coupe, plus ou moins bien limités. WOOLNER (1966) (160), précise que le chirurgie porte toujours le diagnostic de cancer thyroïdien lors de l'intervention chirurgicale et que le diagnostic de lymphome n'est jamais évoqué. Nos observations n° 2, n° 4 et n° 6 entrent dans ce groupe et dans les trois cas, le chirurgien avait porté le diagnostic de malignité en per-opératoire.

L'envahissement capsulaire et l'extension à la trachée et à l'oesophage sont deux fois plus rares que dans le groupe

macroscopique précédent (1 cas est rapporté par CAPPELAERE 1972 - 27, l'autre par LACCOUREYE, 1972 - 67, observation n° 3). Nos observations n° 2, n° 4 et n° 6 se compliquent d'un envahissement trachéal et l'atteinte oesophagienne est confirmée par des biopsies dans notre observation n° 4.

Par contre, la forme nodulaire pluricentrique est celle qui s'accompagne le plus volontiers d'adénopathies cervicales satellites de la tumeur thyroïdienne (55 % des observations). Il est également remarquable que les localisations thyroïdiennes secondaires au cours d'un lymphome malin ganglionnaire lymphatique généralisé se réalisent habituellement sous cette forme plurinodulaire. SHIMAOKA (124) en 1962, sur 188 tumeurs secondaires du corps thyroïde dont 32 lymphomes malins, 109 furent détectées microscopiquement, 79 étaient détectées macroscopiquement, parmi lesquelles 28 tumeurs étaient infiltratives massives, 51 nodulaires dont 34 nodulaires multicentriques. SILVERBERG (128) rapportait en 1966, 52 tumeurs secondaires multinodulaires (de taille inférieure à 2 cm de diamètre), 21 tumeurs nodulaires uniques et 5 seulement étaient diffuses à toute la glande ; 11 de ces tumeurs secondaires étaient des lymphomes malins.

Parmi les observations nodulaires pluricentriques de notre étude, 10 ne s'accompagnaient d'aucune adénopathie concomitante , cas n° 3 de METCALFE (1961) (86), cas n° 1 de CAPPELAERE (1972) (27), cas n° 4 de SHIN (1976) (127), et 7 cas de WOOLNER (1966) (160). Seule, notre 4ième observation personnelle ne s'accompagnait d'aucune adénopathie.

C) LA FORME NODULAIRE UNIQUE

Elle est rare et signalée dans 17,5 % des cas. Le nodule thyroïdien peut déformer la surface d'un lobe ou être situé

en plein parenchyme glandulaire (le lobe thyroïdien gauche étant plus souvent atteint que le droit). Son diamètre varie de 1 à 3 cm (BISBEE 1975 - 12). Il est généralement bien limité et s'accompagne rarement de rupture capsulaire. Seulement 3 cas ont été trouvé, 1 de METCALFE (1961) (86), 2 de WOOLNER (1966) (160). L'envahissement musculaire et l'extension à la trachée et à l'oesophage n'est jamais rapporté par les différents auteurs.

Les adénopathies cervicales sont rares (21 %). Il faut souligner qu'il est toutefois difficile d'en apprécier la fréquence exacte étant donné le petit nombre d'observations recueillies. Il semble exister cependant d'authentiques lymphomes malins thyroïdiens avec nodule tumoral unique sans atteinte ganglionnaire lymphatique concomitante, comme le précisent les auteurs tels que METCALFE (86), 1 cas en 1961, MIKAL (89), 2 cas en 1964, WOOLNER (160), 6 cas en 1966, SHIMKIN (126), 1 cas en 1969, BISBEE (12), 1 cas en 1975. Dans un cas rapporté par CAPPELAERE (1972) (27), l'atteinte nodulaire unique du corps thyroïde est de toute évidence secondaire, car cet auteur signale l'existence d'adénopathies médiastinales et axillaires concomitantes.

MICROSCOPIE

Pour bien comprendre les différents aspects histologiques des lymphomes malins thyroïdiens, un bref rappel des diverses classifications de ces lymphomes malins est nécessaire à la bonne compréhension de la terminologie utilisée dans la littérature.

I) RAPPEL DES CLASSIFICATIONS

A) CLASSIFICATION DES TUMEURS THYROIDIENNES

Il est habituel de distinguer :

1) Les carcinomes thyroïdiens, comprenant :

- des carcinomes vésiculaires,
- des carcinomes papillaires,
- des carcinomes trabéculaires,
- des carcinomes massifs anaplasiques (dans le cadre desquels on individualise des carcinomes anaplasiques à petites cellules monomorphes),
- des carcinomes malpighiens métaplasiques,
- des carcinomes médullaires.

2) Les sarcomes thyroïdiens, comprenant :

- les hématosarcomes (lymphosarcomes, réticulosarcomes
- les fibrosarcomes,
- les hémangio ou endothéliosarcomes,
- les sarcomes ostéogéniques.

3) Les carcinosarcomes .

B) LA CLASSIFICATION DES LYMPHOMES MALINS HODGKINIENS :

Elle est actuellement bien connue ; rappelons brièvement que JACKSON et PARKER (60), en 1944 ont établi la première classification histologique (voir tableau N° 7).

En 1966, LUKES et BUTLER (79) proposent la classification actuelle adoptée par l'O.M.S., comportant quatre stades histologiques :

- la forme à prédominance lymphoïde (stade I),
- la forme à type de sclérose nodulaire (stade II),
- la forme à cellules mixtes (stade III),
- la forme à type de déplétion lymphocytaire (stade IV).

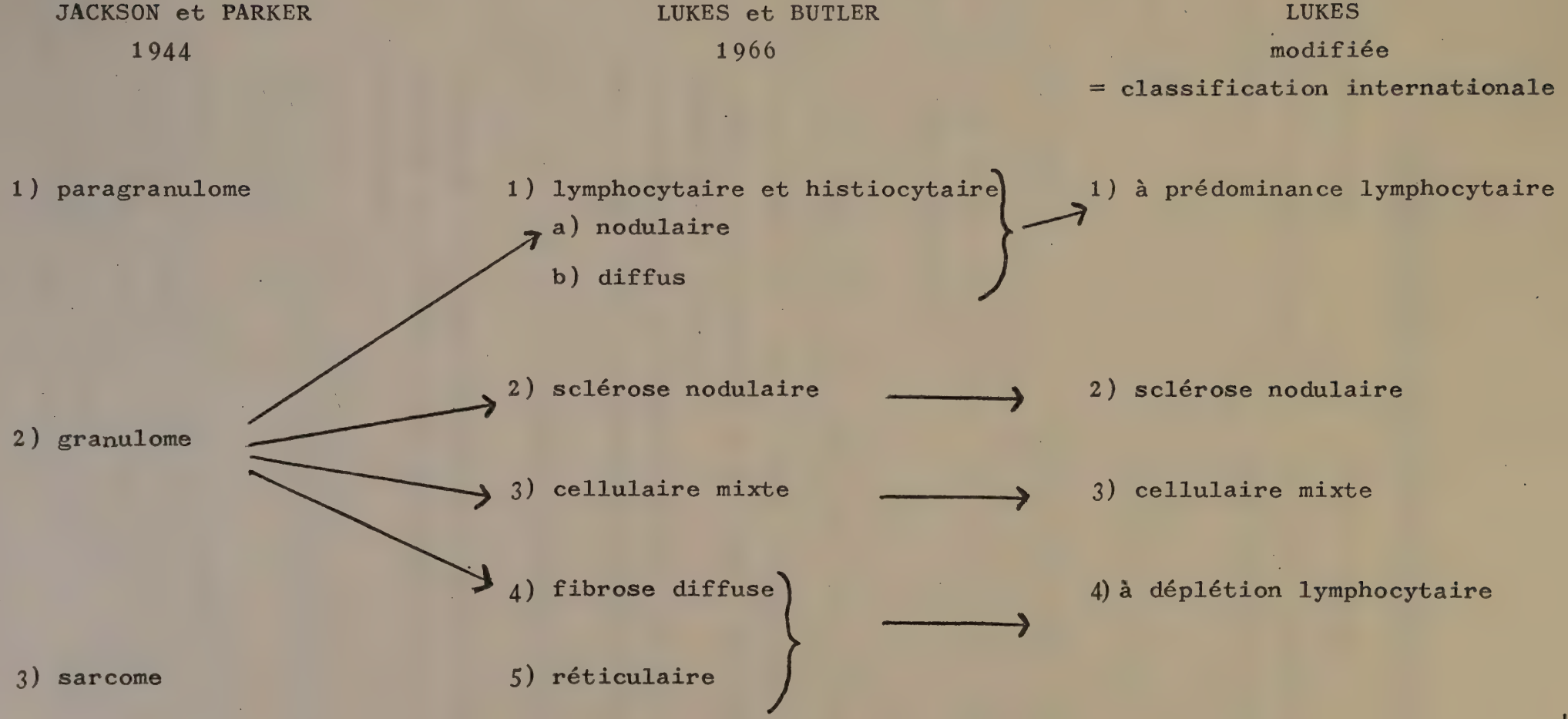
C) LA CLASSIFICATION DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS :

Vers 1 863, VIRCHOW(149), créé le terme de lymphosarcome. A la suite de cet auteur, de multiples classifications des tumeurs du tissu lymphoïde ont été établies ce qui a rapidement conduit à une confusion terminologique.

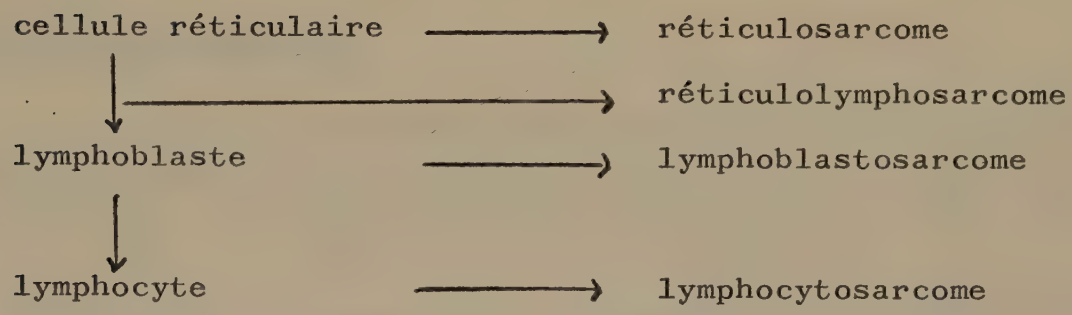
1) Les auteurs classiques, comme ROULET (117), en 1 930 , ou MASSON (82), en 1956, décrivent une filiation directe depuis une cellule souche dite réticulaire jusqu'au lymphocyte, en passant par le lymphoblaste. On distinguait alors des réticulosarcomes de type syncytial ou distiocytaire, et des lymphosarcomes lymphoblastiques ou lymphocytiques suivant leur degré de différenciation. Il existait pour ces auteurs une forme mixte appelée réticulosarcome.

Tableau n° 7

Différentes classification histologiques de la maladie de Hodgkin



: conception classique des lymphomes malins



MATHE (83) en 1963, puis surtout RAPPAPORT (106), en 1966 mettent en doute l'existence du réticulosarcome et pensent qu'il n'y a pas de passage possible entre la lignée histiocytaire et la lignée lymphoïde.

2) La classification de RAPPAPORT (106), (tableau n° 8)

Elle est basée sur deux éléments importants :

- l'aspect topographique de la tumeur, de caractère nodulaire ou diffus,
- la morphologie des éléments cellulaires en insistant sur le caractère macrophagique des réticulosarcomes.

Ainsi, sur des bases strictement morphologiques RAPPAPORT isole deux lignées :

- l'une de caractère histiocytaire donnant des tumeurs bien ou peu différenciées (histiocytiques et histioblastiques) ;
- l'autre de nature lymphoïde avec également des tumeurs bien ou peu différenciées (lymphocytiques ou lymphoblastiques).

RAPPAPORT considère les réticulosarcomes comme exceptionnels et il isole des lymphomes malins à cellules souches, formés de cellules indifférenciées de "type Burkitt" (cytoplasme très basophile à la pyronine ou au Giemsa-lent) et de "type non Burkitt" (cytoplasme non coloré par la pyronine).

Tableau n° 8 : Classification de RAPPAPORT

1) Selon la morphologie

a) cellule souche
- → lymphome malin indifférencié, "type Burkitt"
- → lymphome malin indifférencié, "type non Burkitt" (sarcome paraleucoblastique)

b) lignée lymphoïde
- → lymphome malin lymphoïde bien différencié
- → lymphome malin lymphoïde peu différencié
- → lymphome malin mixte

c) lignée histiocytaire
- → lymphome malin histiocytaire bien différencié
- → lymphome malin histiocytaire peu différencié

2) Selon la topographie

a) forme nodulaire (ou folliculaire)

b) forme diffuse

Il démembre également la maladie de Brill-Symmers et précise que l'ensemble des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens peuvent être soit nodulaires (ou folliculaires), soit diffus.

3) Conceptions actuelles de la physiopathologie du lymphocyte.

a) La meilleure connaissance de la physiologie des cellules lymphoïdes conduit à abandonner les données classiques des lymphomes malins non hodgkiniens. Une nomenclature nouvelle est proposée par de nombreux auteurs en particulier par DIEBOLD (1974) (36), LUKES et COLLINS (1974) (80), LENNERT (1975) (71), GERARD-MARCHANT (1976) (43). Cette nomenclature est basée sur des conceptions embryologiques et cytogénétiques récentes. En effet, l'existence de deux séries fonctionnelles différentes T et B est maintenant bien démontrée dans les proliférations tumorales lymphoïdes. LENNERT insiste sur le caractère immunosecrétant de certains "réticulosarcomes" ou "lymphosarcomes" et démontre l'origine centro-folliculaire de la plupart des lymphomes malins.

b) Les classifications actuelles des lymphomes malins sont donc fonctionnelles et multiples. Elles se recoupent souvent l'une ou l'autre et sont source d'une confusion terminologique regrettable. Pour bien comprendre ces classifications fonctionnelles, un bref rappel de l'histogénèse des cellules lymphoïdes dans les ganglions lymphatiques paraît nécessaire.

c) Histogénèse.

Nous exposerons essentiellement le concept de LENNERT (71) décrit en 1973 puis repris en 1975.

La série lymphoïde de type T (thymodépendante) est d'origine thymique et elle est responsable de l'immunité cellulaire. Les cellules lymphoïdes T se trouvent en dehors des follicules essentiellement entre ceux-ci et autour des veinules postcapillaires.

La série lymphoïde de type B vient de la bourse de Fabricius chez les oiseaux, et elle est probablement d'origine médullaire chez les mammifères. Elle est responsable de l'immunité humorale et les cellules lymphoïdes B se trouvent actuellement dans les centres germinatifs des ganglions (centroblastes et centrocytes), les follicules de Malpigui de la rate. Ces cellules sont riches en immunoglobuline de surface.

Grâce à des marqueurs nucléaires et cytoplasmiques, et l'influence de divers stimuli, les cellules lymphoïdes T et B apparemment quiescentes deviennent de grandes cellules actives et il existe ainsi des variantes fonctionnelles et métaboliques des lymphocytes. Par ailleurs, il ne s'agit plus de différenciation irréversible du lymphocyte, comme le pensaient les auteurs classiques.

Selon LENNERT, une cellule T sensibilisée par un antigène donne naissance à une grande cellule à cytoplasme hyperbasophile, puis à une cellule T immunocompétente.

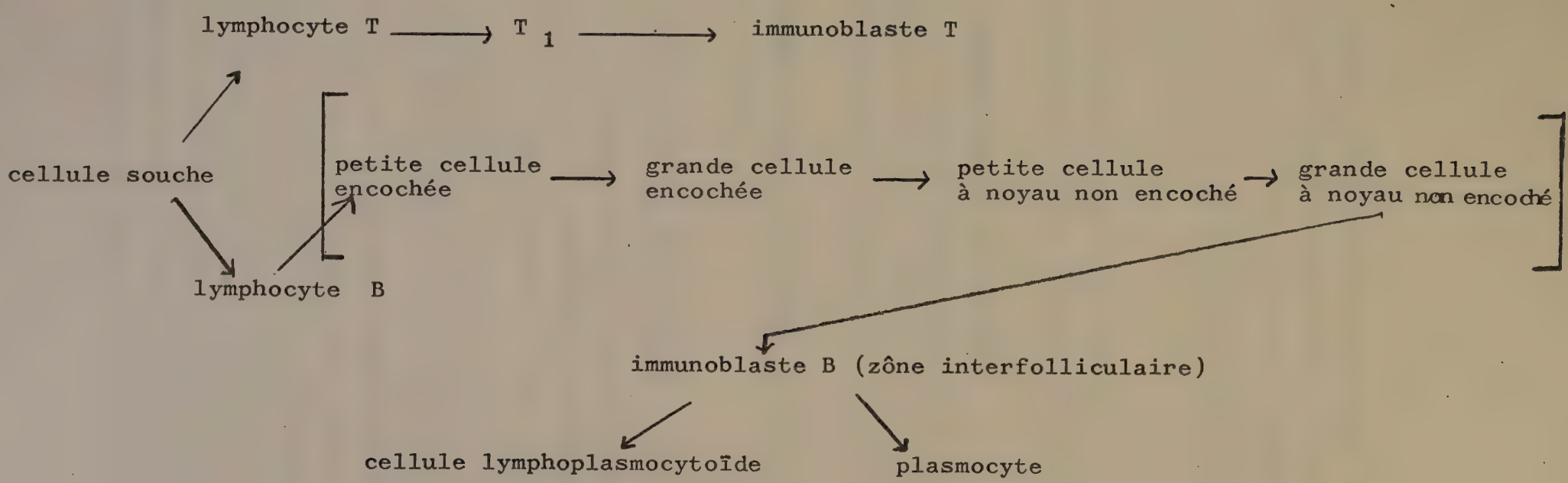
Dans la série B, le lymphocyte entre dans un centre germinatif d'un ganglion et s'y module (différencie) suivant deux possibilités :

- germinoblaste (centroblaste) et germinocyte (centrocyte), cellules B immunocompétentes, d'une part,
- immunoblaste B et plasmocyte , ou cellules lymphoplasmocytoïdes d'autre part.

Pour LUKES (1974) (80) la modulation diffère dans la série B et il distingue quatre types cellulaires au sein du centre germinatif : (voir tableau n° 9)

- petites cellules à noyau encoché,
- grandes cellules à noyau encoché,
- petites cellules à noyau non encoché,
- grandes cellules à noyau non encoché.

Tableau n° 9 : Modulation des cellules lymphoïdes
(selon LUKES)



Un blocage dans l'état fonctionnel de la cellule lymphoïde explique suivant son niveau, l'existence de lymphomes malins à petites ou grandes cellules encochées et à petites ou grandes cellules non encochées. A signaler que dans les formes nodulaires les cellules à noyaux encochés sont toujours très nettement prédominantes.

La différenciation immunoblastique et plasmocytaire suit le même schéma que celui proposé par LENNERT.

4) Classification de LENNERT

Sur le schéma histopathogénétique précédent se calque la classification de KIEHL, d'après les travaux de LENNERT (1973) (71) (voir tableau n° 10), ainsi que la classification suivante :

5) Classification de LUKES et COLLINS, (1974) (80)
(voir tableau n° 11)

6) Classification de DIEBOLD, (1974) (36)

Elle est calquée sur la classification de KIEHL et elle a l'avantage d'isoler des lymphomes malins constitués de cellules lymphoblastiques. (voir tableau n° 12).

7) Classification de MATHE (1976) (8),
reprise par l'O.M.S. (voir tableau n° 13)

Comme le fait remarquer GERARD-MARCHANT (1976) (43) : "Cette classification n'envisage pas la possibilité de lymphomes centroblastiques purs ou à cellules non encochées pures, puisque le terme prolymphocytaire, qui caractérise les cellules à noyaux encochés, n'a pas de correspondant pour les cellules à noyaux non encochés. Les deux types cellulaires sont toujours associés en une prolifération mixte, dont l'origine centrofolliculaire est signée par la présence de cellules à noyaux encochés".

Tableau n°10 : Classification de KIEHL (LENNERT)

Lymphome malin

1) lymphocytaire (leucémie lymphoïde chronique)

2) lymphoplasmocytaire (ou immunocytaire)

3) centrocytique (ou germinocytique)

4) mixte : centroblastique et centrocytique
(germinoblaste et germinocyte)

- soit .folliculaire
  .folliculaire et diffus
  .diffus
- avec ou sans sclérose

5) centroblastique (ou germinoblastique)

6) lymphoblastique

- "type Burkitt"
- type cérébriforme ou à noyau convoluté
- autres types

7) immunoblastique

8) "vrai" réticulosarcome

Tableau n° 11 : Classification de LUKES et COLLINS

Lymphomes malins

1) Types à cellules B

a) lymphoïde à petites cellules (leucémie lymphoïde chronique) ;

b) lymphoplasmocytoïde (waldenström) ;

c) plasmocytaire (plasmocytome) ;

d) à cellules centro-folliculaires,

- à noyaux encochés,
  - . petites cellules
  - . grandes cellules
- à noyaux non encochés,
  - . petites cellules
  - . grandes cellules

e) sarcome immunoblastiques B.

2) Types à cellules T

a) mycosis fongoïde et maladie de Sézary ;

b) à noyaux convolutés ;

c) sarcome immunoblastique T (?).

3) Types non définis (ni T, ni B).

4) Réticulohistiocytaire (ou sarcome histocytaire "vrai").

5) Non classés.

Tableau n°12 : Classification de DIEBOLD

Lymphomes malins

formes diffuses	formes nodulaires
1) lymphocytosarcome . à noyaux réguliers . à noyaux irréguliers (ou clivés souvent pléomorphes ou convolutés)	lymphocytosarcome pléomorphe à noyaux clivés
2) lymphocytosarcome à différenciation plasmocytaire souvent pléomorphe	
3) lymphoblastosarcome . monomorphe ou pléomorphe . à noyaux réguliers ou irréguliers clivés	lymphoblastosarcome pléomorphe à noyaux clivés
4) lymphome de Burkitt ou de "type Burkitt"	
5) immunoblastosarcome . à noyaux réguliers ou irréguliers . à différenciation plasmocytaire	immunoblastosarcome
6) sarcome plasmocytaire	
7) histiosarcome (?)	
8) sarcomes inclassables	

Tableau n° 13 : Classification de l'O.M.S.

1) lymphosarcomes nodulaires

- prolymphocytaire ou prolymphocyto-lymphoblastique — type B
  - . à cellules à noyaux encochés
    - . à petites ou
    - . à grandes cellules prédominantes
    - . à cellules mixtes
  - . à cellules à noyaux non encochés

2) lymphosarcomes diffus

- lymphocytaire — type B
- lymphoplasmocytaire — type B
- prolymphocytaires ou prolymphocyto-lymphoblastiques — type B
  - . à cellules à noyaux encochés
    - . à petites cellules prédominantes
    - . à grandes cellules prédominantes
    - . à cellules mixtes
  - . à cellules à noyaux non encochés
- lymphoblastique — type T ou B
- lymphoblastique type à noyaux convolutés — type T
- immunoblastique — type T ou B
- lymphosarcome de Burkitt — type B
- mycosis fongoïde — type T

3) Réticulosarcomes

8) A perçu comparatif des différentes classifications

- Tableau n° 14

- Tableau n° 15

D) CONCLUSION

- L'étude de tableaux comparatifs des diverses classifications montre qu'il n'existe que de minimes différences terminologiques entre les classifications de LUKES et de LENNERT. Les lymphomes malins histiocytaires de RAPPAPORT correspondent actuellement à des lymphomes malins centrocytiques ou immunoblastiques.

- Les cas dans lesquels toute classification apparaît impossible sont souvent le fait de prélèvements traumatisés et mal fixés.

Tableau n° 14

RAPPAPORT	(LENNERT) KIEHL	LUKES et COLLINS
* L.M. lymphoïde bien différencié, *L.L.C. (maladies immunoprolifératives)	* L.M. lymphocytique, **L.L.C.	* L.M. à petites cellules, **L.L.C. (B)
	* L.M. lymphoplasmocytoïde (immunocytome)	* L.M. lymphoplasmocytoïde (B)
* L.M. lymphoïde peu différencié	* L.M. centrocytique	* L.M. à cellules centrofolliculair
* L.M. mixte, lymphoïde et histiocytaire	* L.M. centroblastique centrocytique	- à noyaux encochés . grandes cellules . petites cellules
* L.M. histiocytaire	* L.M. centroblastique	- à noyaux non encochés . à grandes cellules . à petites cellules
* L.M. à cellules souches	* L.M. lymphoblastique	
- Burkitt	- à noyaux convolués	*L.M. à noyaux convolués
- non Burkitt	- Burkitt	
	- autres	*L.M. type non défini (ni B, ni T)
	*L.M. immunoblastique	immunosarcome (B)

* L.M. lymphomes malins

** L.L.C. leucémie lymphoïde chronique

Tableau n° 15

LENNERT	KIEHL	MATHE. - O.M.S.
**L.L.C. "tumorale"	*L.M. lymphocytique **L.L.C.	lymphocytaire
immunocytome lympho-plasmocytaire	*L.M. lymphoplasmocytoïde (immunocytome)	lymphoplasmocytaire
germinocytome	*L.M. centrocytique	prolymphocytaire
germinoblastome	*L.M. centroblastique	prolymphocytaire et
	centrocytique	lymphoblastique
	*L.M. centroblastique	
sarcome lymphoblastique	*L.M. lymphoblastique	lymphoblastique
type I enfant	noyaux convolutés	avec type à noyaux convolutés
type II adulte	Burkitt	
	autres	Burkitt
sarcome immunoblastique	*L.M. immunoblastique	immunoblastique
		mycosis fongoïde
		réticulosarcome

* L.M. lymphomes malins

** L.L.C. leucémie lymphoïde chronique

II) APPLICATION DE CES CLASSIFICATIONS AUX LYMPHOMES MALINS DU CORPS THYROIDE

La thyroïde, glande endocrine n'est pas par nature un organe lymphoïde. Les classifications des lymphomes malins mises au point pour l'étude des ganglions lymphatiques, s'appliquent difficilement aux tissus extra-ganglionnaires, en particulier aux tissus glandulaires endocrines. De telles difficultés sont à l'origine d'erreurs de classification et de terminologie dans la dénomination des lymphomes thyroïdiens.

L'étude histopathologique des lymphomes malins du corps thyroïde montre qu'il n'existe aucune corrélation entre l'aspect macroscopique de la tumeur et son aspect histologique. Les lésions tumorales nodulaires uni ou plurifocales, comme les lésions infiltrantes massives, se traduisent microscopiquement par une atteinte diffuse de la glande thyroïde par le processus tumoral au niveau de l'un ou des deux lobes thyroïdiens.

III) APPORT DE LA MICROSCOPIE AU DIAGNOSTIC DE LYMPHOME THYROIDIEN

Elle permet de préciser l'architecture du lymphome malin. Ce dernier peut prendre un aspect soit nodulaire, soit diffus, et il est indispensable de connaître la topographie du processus tumoral dans l'établissement d'un éventuel pronostic.

L'étude cytologique du lymphome ne peut être effectuée que sur des préparations histologiques de qualité, pour éviter autant que possible les difficultés d'identification cellulaire, source d'erreurs diagnostiques regrettables.

Nous étudierons successivement les lymphomes malins nodulaires, puis diffus, et les localisations thyroïdiennes de la maladie de Hodgkin en insistant sur les difficultés diagnostiques des différentes formes cytologiques.

A) LYMPHOMES MALINS NODULAIRES OU FOLLICULAIRES

1) Les types cytologiques

Décrits habituellement dans la littérature sous le terme de lymphomes malins "lymphocytiques peu différenciés", la population lymphoïde apparaît rarement monomorphe. Elle est en effet constituée de cellules lymphoïdes diverses en proportion variable.Elle associe des centrocytes, des centroblastes, de rares lymphocytes adultes, l'ensemble réalisant ainsi une prolifération tumorale pléomorphe. Suivant la prédominance d'un contingent cellulaire, il est possible de distinguer :

a) des lymphomes folliculaires centrocytiques, constitués par des cellules lymphoïdes de petite ou grande taille, aux noyaux encochés.

b) des lymphomes folliculaires centroblastiques, renfermant des cellules tumorales plus volumineuses que les centrocytiques. Leurs noyaux non encochés possèdent deux, ou de nombreux nucléoles accolés à la membrane nucléaire. Leur cytoplasme est nettement basophile.

c) des lymphomes malins folliculaires centroblasto-centrocytiques, dans lesquels prédominent les cellules centrocytiques Une discrète plasmocytose est parfois signalée au sein de la prolifération tumorale.

2) Diagnostic différentiel

a) Fréquemment, les follicules lymphoïdes tumoraux sont entourés par un infiltrat lymphoïde, fait de petits lymphocytes adultes auxquels se mêlent des lymphoblastes, donnant à l'ensemble l'aspect d'une thyroïdite. L'étude des observations publiées dans la littérature montre l'extrême fréquence de cet infiltrat lymphoïde péritumoral, à tel point qu'il n'est pas toujours aisé de distinguer ce qui est infiltration lymphoïde tumorale et thyroïdite d'accompagnement. BURKE et BULTER (1977) (19), possèdent deux cas

personnels dans lesquels la distinction entre lymphome malin et thyroïdite est impossible histologiquement. LACCOUREYE (67) en 1972 signale également un cas personnel.

b) L'association fréquente lymphome malin-thyroïdite de Hashimoto est signalée par tous les auteurs : 27 cas sur 35 observations pour BURKE et BUTLER, 44 cas sur 165 observations par MIKAL (1964) (89), qui reprend l'ensemble des observations publiées jusqu'à cette date, 50 % des cas pour MADARNAS (1975) (81), TAYLOR (1976) (142). Un tel infiltrat lymphoïde se présente sous des aspects variables : îlots lymphoïdes dispersés, nodules lymphoïdes munis de volumineux centres clairs, infiltrat lymphoïde diffus avec distinction des vésicules thyroïdiennes et fibrose parcellaire de la glande. (4 observations de BURKE et BUTLER).

c) Des critères distinctifs opposant lymphomes malins-thyroïdite de Hashimoto peuvent être proposés à la suite des travaux de MIKAL (1964) (89), DELARUE (1966) (34), LALLEMANT (1973) (68), MADARNAS (1975) (81), BURKE et BUTLER (1977) (19).

Classiquement, l'infiltrat lymphoïde de la thyroïdite reste localisé à la glande thyroïde et ne déborde pas la capsule. Il respecte les tissus mous périthyroïdiens. La population cellulaire est plus polymorphe, les cellules plus "adultes" que les lymphomes malins : les lymphocytes nombreux se mêlent à des plasmocytes et à des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles. Les nodules lymphoïdes sont munis d'un gros centre clair bien visible.

Par ailleurs, sur le plan clinique, la thyroïdite de Hashimoto s'accompagne d'un cortège de manifestations cliniques et biologiques particulier, (présence d'anticorps antithyroïdiens à des taux plus élevés, signes inflammatoires : température, V S accélérée, trouble de la fonction thyroïdienne), qui fait souvent défaut dans la plupart des cas rapportés. Toutefois, le tableau des deux affections peut être parfois très voisin et comme nous l'avons vu, peut prêter à confusion.

B) LYMPHOMES MALINS DIFFUS

Décrits dans la littérature mondiale sous les termes divers de réticulosarcomes, de lymphomes malins histiocytaires, ils correspondent en fait à des entités anatomocliniques différentes.

1) Les types cellulaires

a) Les lymphomes malin immunoblastiques

D'architecture diffuse, les cellules sont volumineuses. Leur noyau, rarement arrondi, est le plus souvent boursoufflé aux contours réguliers. Les nucléoles sont multiples (2 à 5), inégaux entre eux. Le cytoplasme est réduit à une mince collerette périnucléaire très pyroninophile. Certains éléments cellulaires subissent un début de différenciation plasmoblastique. Les dystrophies cellulaires sont marquées et la population tumorale prend parfois un aspect sarcomateux pseudo-hodgkinien à l'origine de nombreuses erreurs de diagnostic (BURKE et BUTLER - 1977) (19). De tels immunoblastosarcomes sont, soit primitifs, soit secondaires et correspondent alors à la phase évolutive ultime d'un lymphome malin centrofolliculaire.

b) Les lymphomes malins lymphoplasmocytaires

ROUESSE (116) en 1972 rapporte les 3 premiers cas publiés (dont un cas de LINDHOLM - 1970), de maladie de chaînes lourdes gamma, avec atteinte thyroïdienne et localisations ganglionnaires cervicales de voisinage.

Le diagnostic exact de l'affection a pu être porté grâce aux études cytologiques par immunofluorescence.

c) Les plasmocytomes du corps thyroïde

Seulement 11 observations de plasmocytomes isolés du corps thyroïde ont été publiées dans la littérature mondiale, par VOEGT (1938) (150), SHAW et SMITH (1940) (123), BARTON et FARMER 2 cas (1950) (10), GUERRIER (1963) (48), WOOLNER (1966) (160), NYOUNAI-HANDY (1972) (97), SASSE (1973) (121).

Le corps thyroïde est infiltré de manière diffuse par une population cellulaire associant en proportion variable des plasmocytes adultes très nombreux, des plasmoblastes et de rares immunoblastes.

d) Les localisations thyroïdiennes du lymphome de Burkitt

RAYFIELD (107) en 1971 rapporte les 3 premiers cas de lymphomes de Burkitt primaires de la glande thyroïde survenant chez des personnes âgées et d'évolution rapidement mortelle.

Les éléments cellulaires tumoraux sont de grande taille et possèdent un noyau volumineux muni d'un gros nucléole. Leur cytoplasme très basophile est fréquemment vacuolaire.

e) Les lymphomes malins à cellules convolutées

L'architecture générale de la tumeur est diffuse et lâche. Les cellules sont éparses. La forme des noyaux est très particulière, cérébriforme, convolutée, réniforme.

f) Les lymphomes lymphocytaires diffus

La population cellulaire relativement monomorphe réalise des plages diffuses de lymphocytes munis d'un noyau régulier arrondi et d'une fine collerette cytoplasmique mal visible. Par place, ces lymphocytes apparaissent un peu plus volumineux et leur noyau est rarement centré par un petit nucléole ponctiforme.

g) Les lymphomes malin lymphoblastiques

Les cellules lymphoblastiques peuvent constituer une population presque pure au sein de la tumeur.Elles sont plus grandes que le lymphocyte, le noyau est volumineux et occupe presque toute la cellule ; le nucléole est unique central bien visible et le cytoplasme, peu abondant, très basophile. La population lymphoblastique peut être plus bigarrée et s'associe à des immunoblastes assez nombreux.

2) Diagnostic différentiel

Les lymphomes malins diffus et plus particulièrement les lymphomes malins lymphoblastiques et lymphocytiques, posent de difficiles problèmes diagnostiques avec les carcinomes anaplasiques à petites cellules du corps thyroïde sans caractère de différenciation. EWING (1940) (38), estime que l'existence des sarcomes thyroïdiens n'est pas démontrée. STOUT (1953) (137), admet que les néoplasmes à petites cellules du corps thyroïde peuvent être soit d'origine épithéliale, soit d'origine mésenchymateuse . Très longtemps, les critères histologiques précis ont manqué et le diagnostic de l'un ou l'autre affection a reposé sur des caractères et des appréciations personnelles.

a) Les critères histologiques de MEISSNER

En 1962, MEISSNER et PHILIPPS (87), essaient de définir les critères histologiques permettant selon eux de différencier les carcinomes à petites cellules, des lymphomes malins primitifs du corps thyroïde. Pour ces auteurs, les carcinomes thyroïdiens sont constitués de cellules régulières très pauvres en cytoplasme dont la taille est proche de celle du lymphoblaste. Les noyaux sont ronds ou ovalaires centrés par un ou deux nucléoles bien visibles. Les mitoses sont fréquentes et l'invasion vasculaire nette. Pour MEISSNER l'étude attentive de multiples coupes histologiques fait toujours découvrir des structures néoplasiques de type épithélial : ces formations consistent en ébauches de follicules ou en bourgeons de cellules tumorales. Des vésicules thyroïdiennes saines peuvent être altérées au voisinage immédiat de la tumeur et il est difficile de les distinguer de néoformations tumorales . Il faut alors insister sur l'importance de prélever la tumeur au delà de la capsule thyroïdienne pour rencontrer des îlôts de cellules en nappes denses, monotones, et la ressemblance avec les lymphomes est des plus frappante.

b) Etude critique des critères proposés par MEISSNER

Les carcinomes anaplasiques et les lymphomes primaires de la thyroïde peuvent déborder la capsule et envahir les tissus avoisinants. 88 observations de la littérature signalent l'envahissement capsulaire. La prolifération lymphoïde est rarement monomorphe, mais le plus souvent pléomorphe. Les mitoses sont aussi fréquentes dans les carcinomes que dans les sarcomes. Seule la découverte de papilles ou ébauches épithéliales malignes en dehors de la glande permettent de distinguer valablement carcinome et lymphome. Bien souvent, cependant, les critères histologiques font défaut. DELARUE (34) en 1966 reprend l'étude de 60 sarcomes thyroïdiens, et indique qu'il n'existe aucun critère histologique distinctif pathognomonique des 2 affections, mais seulement une somme d'arguments qui orientent le diagnostic. Les formations épithéliales n'ont de valeur diagnostique que lorsque le prélèvement est effectué en dehors de la capsule thyroïdienne, car la prolifération tumorale peut altérer les follicules thyroïdiens normaux, au point qu'il est impossible de les différencier d'ébauches de follicules néoplasiques. Il faut en outre garder à l'esprit, que la disposition cellulaire sous forme d'ébauche glandulaire peut correspondre à un artéfact, d'où l'importance de la qualité des prélèvements et de la technique. RAYFIELD (1969) (107), KLEIN (1972 (66), THOMAS (1973) (143), insistent sur les difficultés du diagnostic différentiel et sur l'importance d'une technique parfaite, avec nécessité de prélèvements multiples. Malgré ces précautions, certains cas restent difficiles à classer. ARRIGONI (1967) (6), BUFFAT (1968) (18), MULLER (1968) (93), TAYLOR (1976) (142), présentent des observations personnelles pour lesquelles aucun diagnostic de malignité ne pouvait être proposé, et c'est l'évolution seule qui a permis rétrospectivement le diagnostic.

c) Solutions proposées pour distinguer ces deux types de tumeurs thyroïdiennes

c_1) Valeur de la technique :

Nous venons de voir que de nombreux auteurs insistent sur la qualité des prélèvements : ces derniers seront faits le plus rapidement possible sur la pièce opératoire.Ils seront multiples sur la glande et sur les tissus péri-thyroïdiens, au voisinage de la capsule thyroïdiennes. Ils devront être fixés de manière satisfaisante. Les coupes après fixation seront soumises à diverses colorations :

- coloration standard par Hémateïne Phloxine Safran,
- colorations spéciales :
  * la coloration par le Giemsa lent montre le caractère très basophile du cytoplasme des cellules lymphoïdes en le colorant en bleu vif. Les contours nucléaires et les nucléoles sont intensément colorés en bleu sombre,
  * la coloration du Mac Manns (P.A.S.) lorsqu'elle est positive traduit également la pyroninophilie cytoplasmique,
  * la coloration argentique met en évidence le réseau réticulinique. Il est rare que cette coloration soit très utile dans l'étude de tels néoplasmes.

Les erreurs de diagnostic, ou bien les difficultés à proposer un diagnostic précis, sont surtout liées à la mauvaise qualité du matériel examiné. Il faut refuser d'examiner des préparations histologiques de qualité médiocre. A titre d'exemple, le groupe coopérateur de l'O.E.R.T.C. responsable de la classification des tumeurs du corps thyroïde a rejeté l'étude des cas comportant des documents microscopiques insuffisants : cela représente environ 10,5 % des tumeurs malignes thyroïdiennes (CABANNE et GERARD-MARCHANT - 1974) (21).

$^{c}2$) Etude immunofluorescence :

La recherche d'une sécrétion d'immunoglobines par la tumeur a une valeur diagnostique capitale. Elle s'effectue par immunofluorescence directe sur des coupeshistologiques déparaffinées sur lesquelles sont appliquées des immuns-sérums immunospécifiques. Une fluorescence verte du cytoplasme marque la posivité de la réaction.

$^{c}3$) Etude ultrastructurale :

BURKE et BUTLER (19) en 1977 suggèrent que les carcinomes anaplasiques à petites cellules du corps thyroïde n'existent pas. Ces auteurs reprennent l'étude de 1092 cas de tumeurs malignes anaplasiques primitives du corps thyroïde à l'exclusion des lymphomes malins (Department of Pathology, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston 1944-1975). Aucun cas n'a été classé comme carcinome anaplasique à petites cellules de la thyroïde : certains de ces cancers correspondaient en fait à des cancers papillaires, d'autres à des cancers médullaires (10 %), d'autres encore à des tumeurs anaplasiques impossibles à classer pour des problèmes techniques (80 %) ; par ailleurs, 10 % des tumeurs sont inclassables pour des problèmes techniques. Aucune étude ultrastructurale n'avait été effectuée à l'époque sur les tumeurs anaplasiques de diagnostic difficile. Il compare ces observations à six nouveaux cas personnels, semblables sous l'angle microscopique, et qui ont fait l'objet d'un examen ultrastructural. Pour ces 6 cas, l'analyse des différentes coupes en microscopie électronique, confirme le diagnostic de lymphome malin : les éléments cellulaires renferment un noyau volumineux, généralement arrondi, parfois encoché, possédant une hétérochromatine finement dispersée. Le nucléole est volumineux. Les organelles cytoplasmiques sont pauvres, éparses, à l'exception du réticulum cytoplasmique qui peut être plus ou moins développé. Les mitochondries sont rares et dispersées, et les vacuoles cytoplasmiques sont peu nombreuses. Les cellules ne sont pas unies entre elles par des "tight junctions" ou des desmosomes. Les caractères cellulaires permettent de rattacher la prolifération tumorale à une tumeur lymphoïde.

Dans le cas de prolifération épithéliale tumorale, les cellules possèdent de nombreux organites cellulaires cytoplasmiques, un appareil de Golgi développé, des mitochondries nombreuses. Les contours cellulaires sont renforcés par une membrane basale, des ponts intercellulaires ou des desmosomes. CAMERON (1975) (24), puis BURKE et BUTLER (1977) (19) insistent sur la valeur de l'examen ultrastructural , qui doit répondre aux mêmes impératifs techniques que la microscopie optique. (prélèvement immédiat de la tumeur en salle d'opération, fixation rapide dans une solution de glutaraldéhyde, puis fixation dans l'acide osmique).

$^{c}4$) Etude cytologique :

Il est souhaitable de faire des empreintes de la tumeur elle même ou d'un ganglion tumoral satellite. Après coloration par May-Grümwald-Giemsa, les caractères cytonucléaires des éléments tumoraux peuvent être étudiés avec précision ; aspect des noyaux, des nucléoles, présence de vacuoles ou de grains de secrétion cytoplasmiques.

$^{C}5$) Etude histopathologique d'un ganglion lymphatique :

Un ou plusieurs ganglions lymphatiques satellites peuvent être détruits par la même prolifération tumorale (21,5 % des observations).

D'après MIKAL (1964) (89), CAPPELAERE (1972) (27), TAYLOR (1976) (142), la présence de sinus périphériques ou intraparenchymateux dilatés, comblés par des îlots de cellules néoplasiques, est un signe précieux en faveur d'une métastase avec lymphangite carcinomateuse.

La destruction totale et l'homogéinisation du parenchyme ganglionnaire par une prolifération d'éléments cellulaires monomorphes, posent des problèmes de diagnostic beaucoup plus difficiles à résoudre. L'étude des caractères cytologiques sur empreintes, l'immunofluorescence directe permettant de mettre en évidence une éventuelle secrétion, l'étude ultrastructurale du tissu tumoral, doivent être pratiqués chaque fois que cela est possible.

c6) Cas limites et mode évolutif :

Tous les auteurs reconnaissent qu'il existe des cas pour lesquels il est impossible de trancher le débat. Aucun argument anatomopathologique ne permet de différencier lymphome malin et carcinome anaplasique à petites cellules du corps thyroïde. Dans ces cas limites, seule l'évolution permettra de rectifier éventuellement le diagnostic.

- Les lymphomes thyroïdiens primitifs sont généralement plus radiosensibles que les carcinomes anaplasiques.

- Les localisations secondaires sont différentes : Les lymphomes thyroïdiens s'accompagnent de localisations digestives dans plus de la moitié des cas, d'après METCALFE (1961) (86), WOOLNER (1966) (160), MULLER (1968) (93). Les carcinomes anaplasiques s'accompagnent plus volontiers de métastases osseuses, pulmonaires ou rénales. Pour de nombreux auteurs (MULLER, 1968, 93), il semble logique de prétendre que, "si chronologiquement un patient souffrant d'une tumeur à petites cellules de la thyroïde présente des métastases sur le tube digestif, (estomac, jéjunum préférentiellement), il est probable qu'il s'agisse d'un lymphome".

- La survie moyenne des lymphomes malins est généralement supérieure à celle des carcinomes anaplasiques. Deux de nos observations personnelles (cas n° 1 et cas n° 2) illustrent parfaitement ce dilemme du diagnostic : seule l'évolution a permis de corriger le diagnostic initial de carcinome anaplasique ; les deux malades sont en vie respectivement 5 et 8 ans après l'intervention chirurgicale sur la loge thyroïdienne. En fait, il y a une dizaine d'année, la plupart des auteurs considéraient qu'une prolifération tumorale thyroïdienne faite de cellules indifférenciées, pressées les unes contre les autres en nappes denses, correspondait toujours à des carcinomes anaplasiques du corps thyroïde. Actuellement la meilleure connaissance

des lymphomes malins thyroïdiens et l'introduction des techniques spéciales en anatomopathologie (Giemsa lent, immunofluorescence, microscopie électronique), permettraient vraisemblablement de trancher plus rapidement le débat.

IV) LES LOCALISATIONS THYROIDIENNES DE LA MALADIE DE HODGKIN

Les problèmes de diagnostic sont totalement différents lorsque l'atteinte du corps thyroïde survient au cours d'une maladie de Hodgkin connue ou lorsqu'elle est au contraire isolée, d'apparence primitive.

A) ATTEINTE THYROIDIENNE SECONDAIRE

REIFFERS (1976) (111), reprend l'étude de 350 maladies de Hodgkin et ne trouve qu'une seule localisation thyroïdienne secondaire. Pour cet auteur, l'atteinte thyroïdienne est secondaire à une propagation par contiguïté à partir d'adénopathies tumorales de voisinage. ROBERTS et HOWARD (1963) (114), avaient déjà émis la même hypothèse à propos de 2 cas personnels.

Dans notre observation personnelle n° 6 le diagnostic de localisation thyroïdienne de maladie de Hodgkin a été grandement facilité par l'étude concomitante d'un ganglion lymphatique. Il s'agit le plus souvent de maladies de Hodgkin de type III ou IV histologique.

B) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES ATTEINTES THYROIDIENNES D'APPARENCE PRIMITIVE AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN

Les problèmes diagnostiquessont angoissants et difficiles à résoudre, mais heureusement sont fort rares. Le diagnostic différentiel se pose avec plusieurs autres affections malignes.

1) La thyroïdite de Hashimoto.

FILLIOL (1966) (39), et SMITHERS (1970) (131), apportent les 3 seules observations de la littérature dans lesquelles la manifestation thyroïdienne de la maladie de Hashimoto est la première en date. Dans les trois observations le diagnostic de thyroïdite a été porté, et le diagnostic de malignité n'a été effectué que de 2 à 7 ans plus tard, lorsque les malades sont décédés de la dissémination viscérale d'une maladie de Hodgkin. (ganglions lymphatiques, poumons, os). Aucun document histologique n'est retrouvé dans la littérature et il est impossible de préciser l'aspect histologique de la tumeur thyroïdienne.

2) Les thymomes malins.

Actuellement les problèmes de diagnostic différentiel entre thymome malin pseudo-hodgkinien et localisation thymique d'une maladie de Hodgkin paraissent résolus. La plupart des pathologistes admettent en effet que les thymomes pseudo-hodgkiniens n'existent pas et correspondent en fait toujours à des localisations thymiques de maladie de Hodgkin.

L'une de nos observations (n° 6), illustre bien les problèmes de diagnostic posés il y a quelques années par ce type de Cancer. Mme R. G...., présente une tumeur du médiastin antérieur étiquetée thymome pseudo-hodgkinien. En 1969, l'étude histologique d'une pièce de thyroïdectomie montre l'envahissement de la thyroïde par un processus tumoral identique sur le plan microscopique à celui observé au niveau de la tumeur médiastinale . Le diagnostic de maladie de Hodgkin (forme IV histologique) a été porté avec certitude ultérieurement sur une biopsie de ganglions lymphatiques axillaires, la rate étant par ailleurs envahie par la maladie de hodgkin.

3) Solutions pour résoudre les problèmes de diagnostic différentiel.

Là encore, la technique irréprochable, les prélèvements multiples, l'utilisation des colorations spéciales et l'étude en microscopie électronique, sont des conditions nécessaires à un diagnostic précis.

La microscopie électronique a permis de distinguer essentiellement les rares immunoblastosarcomes thyroïdiens, simulant un sarcome pseudo-hodgkinien, des rares localisations thyroïdiennes hodgkiniennes.

V) CONCLUSION

L'étude histopathologique des localisations thyroïdiennes des hématosarcomes doit être minutieuse et s'aider de techniques spéciales en particulier de la microscopie électronique. Le diagnostic de lymphome malin primitif du corps thyroïde est en effet souvent difficile et le pronostic d'une telle tumeur est intimement lié à son architecture histologique.

ÉVOLUTION

Remarquons d'emblée que l'évolution des lymphomes malins secondaires du corps thyroïde offre peu d'intérêt, puisqu'elle s'identifie à la phase terminale d'un lymphome malin ganglionnaire classique, cet envahissement secondaire du corps thyroïde étant toujours tardif lors de leur évolution d'après WONG (1975) (161), HOFFMAN (1976) (57). C'est pourquoi nous nous attacherons surtout à l'étude des localisations thyroïdiennes primitives des lymphomes malins.

La grande majorité des auteurs de la littérature notamment METCALFE (1961) (86), CRILE (1964) (30), WOOLNER (1966) (160) SHIMKIN (1969) (126), KLEIN (1972) (66), reconnaissent l'existence de deux catégories de lymphomes malins primitifs du corps thyroïde du point de vue évolutif :

- les tumeurs qui restent primitives sans récidive et sans généralisation ;
- les tumeurs qui récidivent localement et/ou celles qui se généralisent.

I) LES TUMEURS QUI RESTENT PRIMITIVES ET SANS RECIDIVE

D'après BREWER et ORR (1953) (15), ce sont des tumeurs malignes qui ont une évolution lente, et peuvent même parfois guérir malgré un envahissement tissulaire extracapsulaire. Ceci fut confirmé par WOOLNER (1966) (160), puisque 4 de ses tumeurs inopérables du fait de l'importance de leur extension locorégionale survécurent plusieurs années.

Nous avons pu réunir 75 observations de la littérature contenant une description précise de l'évolution tumorale. Parmi celles-ci, 27 lymphomes malins thyroïdiens soit 36 %, n'ont présenté ni récidive, ni dissémination de la maladie avec un recul moyen de 8 ans ; 19 d'entre elles étaient des tumeurs isolées.

II) LES TUMEURS QUI RECIDIVENT ET/OU SE GENERALISENT

A) LES RECIDIVES TUMORALES

En cas de récidive ou d'aggravation du lymphome malin, la tumeur envahit les tissus avoisinants en particulier les parties molles du cou (d'où une augmentation de l'image prétrachéale à la radiographie cervicale de profil), la trachée, l'oesophage avec apparition ou réapparition possible du syndrome compressif, comme ce fut le cas chez 2 patients de NYOUNAI-HANDY (1972) (97). WOOLNER (1966) (160), rapporte dans son cas n° 34, l'apparition d'une fistule trachéo-oesophagienne en cours d'évolution ayant nécessité une cobalt-thérapie, qui permet la fermeture chirurgicale de la fistule quelques temps plus tard, avec résultat favorable après 3 ans de recul. Nous étudierons la fréquence de ces récidives locales lors du traitement des lymphomes malins du corps thyroïde. Il faut toutefois d'emblée en noter la rareté.

Par ailleurs, remarquons que certaines survies prolongée il est vrai exceptionnelles, malgré l'existence d'une récidive locale ont pu être observées dans la littérature. C'est le cas d'une patiente de MIKAL (1964) (89) qui, un an après une thyroïdectomie totale pour un réticulosarcome primaire, vit apparaître des adénopathies sous maxillaires droites histologiquement envahies. Malgré toutes ces conditions défavorables, la malade était toujours en vie 4 ans après une irradiation de la totalité de l'aire cervicale réalisée suite à la découverte de cet envahissement.

B) LA DISSEMINATION DU LYMPHOME MALIN DU CORPS THYROIDE

Si l'on reprend les 75 observations de notre étude, 48 ont présenté une récidive locale ou dissémination du lymphome malin. Cette récidive ou généralisation est apparue rapidement

puisqu'elle est survenue en moyenne 18 mois après le premier traitement, ce qui confirme les données admises par la plupart des auteurs.

Pour MADARNAS (1975) (81), une telle rapidité dans l'évolution est plus particulièrement le fait des lymphomes peu différenciés, avec essaimage hématogène et lymphatique régional. De plus, l'envahissement vasculaire se rencontre en général dans ces formes agressives.

Les localisations secondaires des lymphomes malins du corps thyroïde peuvent être uniques ou le plus souvent multiples ; Si, de manière générale, elles surviennent rapidement lors de l'évolution du lymphome malin, d'exceptionnelles localisations secondaires précessives à l'apparition de la tumeur thyroïdienne considérée comme primitive, ont été rapportées dans la littérature. C'est le cas de l'envahissement du globe oculaire par un lymphome malin d'origine thyroïdienne dans une observation de BAR-MEIR (1976) (9), ou de deux localisations digestives, l'une rapportée par METCALFE (1961) (86), l'autre par BUFFAT (1968)(17).

1) Fréquence des différentes localisations secondaires.

METCALFE (86) en 1961, sur 24 autopsies de lymphomes malins primaires du corps thyroïde, trouve 14 envahissements de l'appareil digestif, puis viennent par ordre de fréquence décroissante les atteintes ganglionnaires cervicales, les atteintes médiastinales.

WOOLNER (160), en 1966, sur 11 autopsies trouve 5 envahissements de l'estomac, 4 cas d'envahissement jéjuno-iléal, un du duodéum.

MÜLLER (93), en 1968, rapporte une étude comportant 46 lymphomes malins primaires du corps thyroïde, dont 22 ont eu une autopsie. Parmi ces derniers, il a trouvé :

envahissements

- 14 de l'appareil digestif
- 7 des ganglions cervicaux
- 4 rénaux
- 3 des ganglions rétropéritonéaux
- 3 hépatiques
- 2 des ovaires
- 2 des surrénales
- 2 des poumons
- 1 osseux
- 1 splénique
- 1 mammaire
- 1 vésiculaire

SMITHERS (131), en 1970, a pratiqué 7 autopsies sur 16 patients décédés de lymphomes malins du corps thyroïde ; 3 présentaient une extension au tractus digestif : l'un à l'intestin grêle et à la jonction gastroduodénale, l'autre à l'estomac, le dernier au jéjunum. Un 4ième patient avait subi 4 mois avant sa mort une ablation de 30 cm de l'intestin grêle en rapport avec un lymphome malin identique à la tumeur maligne thyroïdienne précessive.

Parmi les 48 observations de notre étude qui ont présenté une dissémination, nous avons rencontré : 15 envahissements de l'appareil digestif, 10 des ganglions cervicaux, 8 des ganglions abdominaux, 7 hépatiques, 5 médiastinaux, 5 rénaux, 4 des poumons, 3 atteintes cérébrales, 3 spléniques, 2 des ganglions sous maxillaires, 2 des ganglions axillaires, 2 des adénopathies inguinales, 2 cas d'ascite néoplasique, 1 envahissement médullaire 1 envahissement prostatique. Il faut remarquer qu'aucun de ces patients n'a eu d'examen autopsique, ce qui peut expliquer que les résultats soient inférieurs en proportion à ceux obtenus par METCALFE (1961) (86), WOOLNER (1966) (160), MÜLLER (1968) (93), tous leurs cas correspondant à des données d'autopsies. Par contre, MADARNAS (1975) (81) dans une étude clinique d'ensemble, et non pas uniquement autopsique, trouve également une localisation secondaire digestive dans un tiers des cas.

2) les localisations secondaires digestives.

Le caractère prédominant de ces tumeurs secondaires digestives, quant à leur fréquence par rapport à l'ensemble des localisations secondaires viscérales des lymphomes malins du corps thyroïde, est reconnu par tous les auteurs. Cette fréquence représente au moins 50 % des autopsies de lymphomes malins thyroïdiens primitifs.

D'après MADARNAS (1975) (81), ces localisations digestives surviennent le plus souvent tardivement au cours de leur évolution.

DELARUE (1966) (34), fait également remarquer qu'une telle localisation apparaît dans les formes à évolution lente et qu'il s'agit par ordre de fréquence décroissante, d'une atteinte gastro-duodénale, iléo-jéjunale, le plus rarement rectale. La prolifération lymphoïde et réticulaire est essentiellement muqueuse et sous-muqueuse, nodulaire et ulcérée. De ce fait, elle présente une tendance à la perforation. FILLIOL (1966) (39), rapporte une observation de ROBERTS (1961) (113), avec perforation terminale de l'iléon, secondaire à une atteinte primitive du corps thyroïde par une tumeur hodgkinienne. 2 cas d'occlusion intestinale ont été signalés, l'un par KLEIN (1972) (66), l'autre par OBEDIA (1972) (98).

BREWER et ORR (1953) (15), METCALFE (1961) (86), DELARUE (1966) (34), WOOLNER (1966) (159), BUFFAT (1968) (17), MÜLLER (1968) (93), SMITHERS (1970) (131), se sont particulièremen penchés sur ce problème. Tous ces auteurs sont loin d'être d'accord sur la signification de ces localisations digestives secondaires. Ils font remarquer que cette atteinte ne peut s'expliquer par les circuits vasculaires et lymphatiques efférents de la glande thyroïde. En effet, il n'y a aucun relai connu entre la thyroïde etlestomac. C'est pourquoi, plusieurs hypothèses ont été émises :

- METCALFE (1961) (86), pense à la coexistence d'une autre localisation primitive d'un lymphome malin plutôt qu'à un envahissement secondaire intra-thyroïdien, car les tumeurs secondaires du tractus gastro-intestinal sont inhabituelles. Par contre, les tumeurs primitives y sont fréquentes, puisque FREEMAN (1976) (41), sur 1 467 lymphomes malins extra-ganglionnaires trouve : 346 atteintes primitives de l'estomac, 142 de l'amygdale, 110 de l'iléojéjunum. De même, WOOD (1976), trouve 86 atteintes de l'estomac, 83 de l'iléojéjunum, 66 du colon, 28 du poumon, 18 du corps thyroïde.
  Toutefois, une telle association avec une fréquence de 50 % des autopsies, qui de plus survient tardivement au cours de l'évolution des lymphomes d'apparence primitive du corps thyroïde paraît bien fréquente pour n'être que la coexistence de deux tumeurs primitives.

- BREWER et ORR (1953) (15), CORDIER et DARGENT (28), en 1966, ont émis l'hypothèse d'une maladie de système à localisation multifocale en raison de la possibilité de survenue simultanée de deux foyers, tout en reconnaissant d'ailleurs que l'atteinte digestive est généralement plus tardive. DELARUE (1966) (34), parle "de véritable réticulose maligne bifocale", et même, de "granulome réticuloprolifératif" plutôt que de tumeurs malignes.

- SMITHERS (131), pense que toutes les hypothèses émises jusqu'en 1970 quant à la prédilection de l'extension des lymphomes malins de la glande thyroïde sur le tractus gastro-intestinal, ne reposent que sur des bases incertaines . Il avoue qu'il est incapable de trancher.

Parmi nos 6 observations, nous n'avons point trouvé d'atteinte digestive. Elle peut être suspectée chez Mme R... (Cas n° 4), mais aucun examen autopsique n'a été pratiqué.

On peut conclure que, malgré 7 ans de recul depuis SMITHERS (1970), aucune solution n'a été apportée quant à ce problème de la relation entre un lymphome malin primitif du corps thyroïde, et l'envahissement secondaire, généralement tardif, de l'appareil digestif. Remarquons par ailleurs, que BURKE et BUTLER (19) (35 patients en 1977), n'abordent pas ce sujet.

3) Les envahissements ganglionnaires.

Si l'on étudie la fréquence d'ensemble des envahissements ganglionnaires cervicaux, abdominaux, médiastinaux, inguinaux, en cours d'évolution, on s'aperçoit que ces localisations représentent le mode de dissémination le plus fréquent des lymphomes malins primitifs du corps thyroïde.

Ainsi, sur les 48 observations de notre étude avec récidive et/ou dissémination du lymphome malin, 25 patients ont présenté un envahissement ganglionnaire cervical ou à distance de la glande thyroïde au cours de leur évolution. Cette fréquence d'environ 50 % par rapport aux tumeurs qui récidivent ou se généralisent, ou de 33 % par rapport aux 75 dossiers de cette étude, est bien inférieure à celle admise dans le cas des carcinomes thyroïdiens, puisque OBEDIA (1972) (98) rapporte les données suivantes de FRAZELL et FOOTE : sur 115 patients atteints d'épithéliomas papillaires du corps thyroïde reconnus comme très adénogènes, ils signalent 113 fois une localisation ganglionnaire avec histologie positive, soit une fréquence égale à 96 %.

Il faut remarquer que l'envahissement des adénopathies inguinales est rarement retrouvé dans la littérature, dans le cadre de ces lymphomes malins primitifs du corps thyroïde, et ce, même en fin d'évolution. Nous en avons découvert seulement 2 cas

parmi les 75 dossiers exploitables. SMITHERS (131), en 1970, décrit l'observation d'une patiente atteinte d'une maladie de hodgkin primitive du corps thyroïde, qui, secondairement a envahi les adenopathies médiastinales, abdominales et des deux aires inguinales.

Rappelons d'après BANFI (1968) (8), JONES (1970) (61), que la progression des lymphomes malins hodgkiniens se fait essentiellement de façon ordonnée, de proche en proche, par voie lymphatique, et secondairement par voie sanguine. Au contraire, elle se fait surtout par voie sanguine, et est beaucoup plus anarchique, dans les lymphomes malins non hodgkiniens. BANFI rapporte les données suivantes :

observations	atteinte contigüe	atteinte à distance
79 Hodgkin	72 %	28 %
44 Lymphoréticulosarcomes	45 %	55 %

4) Les autres localisations secondaires.

MADARNAS (81) en 1975, après revue de la littérature, souligne que, contrairement aux lymphomes malins d'origine ganglionnaire lymphatique, les lymphomes malins du corps thyroïde donnent rarement (environ 10 % des cas), des localisations secondaires osseuses, médullaires, spléniques et hépatiques.

Parmi les 75 dossiers exploitables, nous avons trouvé 7 envahissements hépatiques, ce qui représente 9 % des lymphomes malins de la glande thyroïde et 14 % des tumeurs qui récidivent et/ou se généralisent. L'envahissement hépatique représente la seconde atteinte viscérale après celle de l'appareil digestif.

L'un des 7 patients de CAPPELAERE (1972) (27), a présenté un envahissement secondaire hépatique impressionnant, qui fut confirmé par l'autopsie : le foie pesait 4 660 g et présentait de multiples métastases.

Viennent ensuite, à peu près à égale fréquence, les envahissements rénaux (5 cas/48) et pulmonaires (4/48). Ces derniers se sont traduit généralement par des opacités uni ou multinodulaires, uni ou bilatérales ; 3 cas en ont été décrits par NYOUNAI-HANDY (1972) (97), et aucun d'entre eux ne présenta de symptomatologie clinique d'accompagnement.

L'atteinte médullaire est exceptionnelle, même lors de l'évolutionterminale de ces lymphomes.

- L'une des patientes de KLEIN (1972) (66), présenta une lymphocytose sanguine à 60 %, une lymphocytose médullaire mais sans envahissement franc de la moelle osseuse par les cellules malignes. Par contre, WOOLNER (160), en rapporte 1 cas (sur 46 observations) en 1966, de même NYOUNAI-HANDY (97), en 1972, envahissement qui fut respondable de l'apparition d'une pancytopénie.

La rareté des atteintes spléniques (3 cas), cérébrales (3 cas), osseuses (2 cas, péritonéales (2 cas), est bien confirmée par notre étude. FILLIOL (39) en 1966, rapporte une observation de STERNBERG (1936) avec extension secondaire au mixillaire inférieur puis, quelques mois plus tard, au maxillaire supérieur.

Certaines localisations secondaires sont exceptionnellement décrites dans la littérature : une atteinte cutanée chez un patient de CZIGONSY (31) en 1968, une autre du cuir chevelu chez un patient de NYOUNAY-HANDY (1972) (97). Ce dernier a également rapporté dans une autre observation un envahissement amygdalien.

Parmi nos propres lymphomes malins :

- Aucun n'a présenté d'extension locorégionale qui ait nécessité en cours d'évolution une intervention d'urgence, ou qui ait conduit au décès ;

- Dans nos observations n° 1, n° 2, et n° 5, aucune récidive, ou généralisation du lymphome malin n'a été mise en évidence. En ce qui concerne l'aspect réticulomicronodulaire de notre cas n° 2, son origine métastatique paraît peu probable étant donné le recul de 3 ans depuis son apparition et sa régression spontanée.

- Notre 4ième patiente a présenté une dissémination tumorale avec :

  * l'apparition de multiples adénopathies cervicales ;
  * un refoulement urétéral droit à l'urographie intraveineuse en rapport avec des adénopathies ou une masse abdominale ;
  * l'apparition d'une ascite néoplasique. CAPPELEARE (27), en décrit un cas en 1972 ;
  * l'apparition d'un bourgeon gingival néoplasique ;

    Nous n'en avons retrouvé aucun exemple dans la littérature.

  * l'existence d'une métastase cérébrale. WOOLNER (1966) (160), NYOUNAI-HANDY (1972) (97), en ont décrit chacun un cas, mais aucun ne s'accompagnait d'une paralysie du moteur oculaire externe.

- Mme R G., dont le corps thyroïde était envahi par une forme secondaire de la maladie de Hodgkin, a présenté un envahissement de 3 adénopathies axillaires gauche et splénique, affirmé histologiquement. Remarquons qu'à l'examen clinique, la rate n'était pas palpable.

BİLAN

Il est capital car il permet de trancher dans les cas difficiles entre la localisation thyroïdienne primaire ou secondaire d'un lymphome malin, de déterminer l'importance de l'extension locorégionale et à distance aboutissant à une classification en stades anatomo-cliniques, sur laquelle reposent les indications thérapeutiques.

I) L'INTERROGATOIRE

Il recherche l'existence de signes de compression, de signes généraux tels qu'une température, un amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps dans les derniers mois, des sueurs nocturnes, et d'autres signes fonctionnels comme un prurit ou une asthénie.

II) L'EXAMEN CLINIQUE

La mauvaise limitation de la tumeur, sa fixation aux organes de voisinage, coexistant avec des signes de compression, sont des facteurs d'orientation quant à son extension locorégionale, dont nous verrons ultérieurement l'importance.

La recherche d'adénopathies au niveau de toutes les aires ganglionnaires doit être minutieuse, de même que celle d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie d'un contact lombaire. Ces organes ne sont en fait envahis qu'en cours d'évolution, dans les lymphomes malins primaires du corps thyroïde.

- l'examen O. R. L. est indispensable à la recherche d'une localisation secondaire, d'un envahissement de voisinage, mais surtout d'une paralysie récurrentielle. Pratiqué chez trois de nos patients, (cas n° 2, n° 3 et n° 5), il fut les trois fois normal.
- Chez notre patiente n°2, la limite inférieure de la tumeur était imprécise ; l'existence d'une coulée médiastinale sera confirmée par la chirurgie.

III) LES EXAMENS BIOLOGIQUES

1) L'hémogramme.

Il est pratiquement toujours normal dans les lymphomes malins primitifs du corps thyroïde sauf parfois en phase terminale. Dans les formes ganglionnaires des anémies modérées ont été décrites à 3 - 4 millions, de même que des leucopénies, lymphocytopénies, polynucléoses neutrophiles, éosinophilies, monocytoses. (TREISSER 1969 - 144). BURKE et BUTLER (1977) (19), ne trouvent aucune anomalie hématologique parmi leurs 35 patients, de même WOOLNER (1966), (160), sur 46 cas. A l'étude de nos lymphomes primaires, seule Mlle M... (cas n° 5), a présenté 7 % d'éosinophiles à 3 reprises.

2) Le ionogramme sanguin, urinaire, la créatinémie,

sont pratiquement toujours normaux excepté en cas de localisations secondaires ou de troubles liés à l'âge avancé de nos patients.

3) La vitesse de sédimentation.

Elle est souvent perturbée lors des poussées tumorales. Il faut de même rechercher une élévation de la fibrinémie, du taux d'haptoglobines, des $alpha_2$ globulines, une diminution du fer sérique. Tous ces éléments ont une signification péjorative quant au pronostic.

4) les tests hépatiques : la bilirubine, les transaminases, les phosphatases alcalines, le test à la B. S. P. ; lorsqu'ils sont perturbés, il faut suspecter une localisation secondaire intra-hépatique.
Parmi nos patients, 4 fois la VS fut normale au stade de début, 2 fois perturbée à 6 mm à le 1re heure, 16 mm à la 2ième heure (dans notre cas n° 1, 20 mn et 42 mn dans notre cas n° 5 où elle monta même jusqu'à 75 mn à la 2ième heure et resta élevée durant les 4 mois qui suivirent l'opération. Notre 6ième patiente, Mme R. G... a présenté une hépatite virale en cours d'évolution qui fut rattachée à une transfusion sanguine. Deux mois plus tard, l'hépatomégalie, l'ictère avaient régressé, la biologie était redevenue normale confirmant bien l'hépatite et par là même l'absence de localisation secondaire hépatique.

5) L'intradermo-réaction tuberculinique.

Sa négativation dans la maladie de Hodgkin signe l'altération de l'immunité cellulaire. Elle était négative dans notre 6ième observation ; par contre, elle sera positive chez Mlle M... (cas n° 5).

6) La recherche des anticorps antithyroïdiens.

Elle fut négative dans notre première et troisième observation, sans signe de thyroïdite pour la première, alors que la dernière prêtait à confusion avec une thyroïdite de Hashimoto. Elle fut positive au 1/5 000ième dans notre deuxième observation (Mme M...), sans thyroïdite associée.

- Ce dosage est intéressant du fait que de nombreux auteurs ont signalé l'élévation des anticorps antithyroïdiens dans les lymphomes malins de la glande thyroïde, avec des taux comparables à ceux rencontrés dans la maladie de Hashimoto. Ils pensaient donc à une relation entre ces deux affections. METCALFE (1961) (86), trouve un cas de lymphosarcome positif au 1/160 ième prenant naissance sur une thyroïdite chronique non

spécifique. De même, BEAUGIE (1976) (11), sur ses 21 lymphomes malins thyroïdiens, 7 avaient une thyroïdite de Hashimoto dont 5 avec des auto-anticorps positifs, le plus élevé à 1/5 000ième, et le plus haut test de fixation du complément à 1/250ième. Ceci représente pour lui un élément de diagnostic différentiel avec le carcinome anaplasique. BURKE et BUTLER (1977) (19), sur 5 patients testés, tous sont négatifs.

- De tels taux peuvent refléter la présence d'une thyroïdite coexistante (COX, 1964 - 29), mais en fait, ils ont pu être observés chez des patients qui présentaient uniquement un lymphosarcome thyroïdien : 2 cas SHIMKIN (1969) (126), (1'un positif au 1/32ième, l'autre au 1/16 000ième) ; 1 cas, RAYFIELF (1971)(107), sur 2 testés (1/250ième). FUJIMOTO (1967) (42) émet l'hypothèse que la cellule lymphosarcomateuse elle-même pourrait être responsable de cette élaboration du taux des anticorps antithyroïdiens. Il ne faut pas oublier que même dans la thyroïdite de Hashimoto ces anticorps sont loin d'être toujours présents. Rappelons que notre 2ième patiente ne présentait pas de thyroïdite associée.

IV) LE BILAN RADIOLOGIQUE

Il comprend :

1) les radiographies cervicales face et profil avec éventuellement des tomographies, à la recherche d'un épaississement des parties molles prétrachéales, d'une déviation de la trachée, que nous avons retrouvée 10 fois sur 31 observations de la littérature.

2) Les radiographies pulmonaires, face et profil, les tomographies recherchant une atteinte parenchymateuse, médiastinale, une déviation trachéale. Les images ganglionnaires donnent typiquement un aspect polycyclique avec élargissement en cheminée de la partie supérieure du médiastin.

Parmi nos observations :

- M. M... (cas n° 3), présentait un épaississement des parties molles et un discret refoulement de la trachée à gauche. Chez notre 5ième patiente, Mlle M... on notait une déviation à droite de la trachée sur la radiographie pulmonaire avec image médiastinale arrondie supérieure et antérieure sur les tomographies. Quant à Mme R. G..., elle présentait sur les radiographies et tomographies une image médiastinale antérieure,para-hilaire gauche, de la taille d'une orange. Son volume, son siège antérieur, ses bords nets non polycycliques ont fait penser à juste titre à une atteinte thymique.
  Ces radiographies nous ont donc permis de découvrir 2 images médiastinales et 2 déviations trachéales. De fausses images sont toutefois possibles : notre 3ième patient présentait un aspect d'adénopathies sus hilaires droites avec déformation en cheminée du médiastin supérieur alors que les tomographies du larynx et médiastinales se sont avérées normales. Aucune fois nous n'avons trouvé d'image parenchymateuse au stade de début, par contre, dans notre 2ième observation : une réticulose micronodulaire des deux moitiés inférieures des champs pulmonaires apparut en cours d'évolution, avec tendance à la régression par la suite.

3) La radiographie oesophagienne. On peut s'aider également de l'absorption de quelques gorgées de baryte pour mettre en évidence une déformation oesophagienne.
Nous l'avons pratiquée 2 fois, l'une était normale, l'autre montrait une déviation oesophagienne à gauche (cas n° 5).

4) La lymphographie pédieuse bilatérale.

- Elle est l'examen primordial dans la recherche d'une dissémination du lymphome malin thyroïdien et paraît indispensable à toute classification précise.
- Elle permet de suivre la circulation lymphatique et de mettre en évidence un éventuel blocage, de déceler un envahissement ganglionnaire suspect en cas d'aspect lacunaire des adénopathies.
- Sa contre-indication est exceptionnelle, liée à l'existence de troubles respiratoires, d'une insuffisance cardiaque, d'une allergie à l'iode.
- Sa fiabilité n'est pas totale. Il existe des résultats faussement positifs (ganglions non atteints après biopsie-exérèse), mais surtout des résultats faussement négatifs dans le cas d'atteinte microscopique d'une adénopathie, qui passe inaperçue à la lymphographie. Toutefois, elle n'explore pas tous les territoires ganglionnaires ; y échappent, les ganglions coeliaques, spléniques, mésentériques, souvent atteints dans les lymphoréticulosarcomes. BURKE (1977) (19) montre l'importance de la lymphographie dans le bilan, et la sous-estimation fréquente du stade clinique lorsqu'elle n'est pas pratiquée. En effet, sur 11 patients sans lymphographie, 5 étaient classés I_E, 6 II_E ; sur les 10 qui eurent une lymphographie seulement 4 restaient I_E, 3 II_E, 3 III_E. Ces derniers étant les 3 cas positifs à lymphographie. Sur 7 patients avec examen négatif, 2 eurent également une laparotomie négative.

- Elle peut servir à suivre la progression de la maladie en cours d'évolution.

- Parmi nos observations, 2 seulement eurent une lymphographie qui fut, dans les deux cas (n° 5 et n° 6), négative, répétée les deux fois en cours d'évolution, elle resta négative.

5) Autres examens à la recherche de localisations secondaires.

- Les radiographies du tube digestif : certains pensent qu'elles pourraient être systématiques du fait de la fréquence de ces métastases ; en pratique, elles sont demandées le plus souvent en fonction de la symptomatologie : transit gastroduodénal, transit de l'intestin grêle, lavement baryté auxquels peuvent s'adjoindrent des examens endoscopiques. Notre 5ième patiente eut un lavement baryté pour des diarrhées, montrant un dolichosigmoïde et un colon transverse un peu long, une rectoscopie pour des rectorragies montrant un bourrelet hémorroïdaire, mais sans localisation secondaire.
- Les radiographies du squelette (crâne, sinus, colonne vertébrale, bassin, gril-costal). Ces radiographies furent toujours normales dans nos observations.

- Le myéléogramme par ponction stermale, ou ponction biopsie de moelle osseuse : quand la moelle osseuse est envahie, il existe un apauvrissement de ses éléments normaux avec fibrose réactionnelle, rendant souvent difficile l'aspiration, d'où la valeur d'une biopsie ; il existe également une infiltration plus ou moins importante par des cellules normales : cellules lymphocytaires, immunocytaires, plasmocytaires cellules de Sternberg. Cet envahissement est rare

dans les lymphomes malins primaires de la glande thyroïde, par contre plus fréquent en cas d'envahissement secondaire par un lymphome malin généralisé. Le myélogramme pratiqué chez 3 de nos patients (cas n° 3,n°4, et n° 6), fut les 3 fois normal; dans les 2 cas de biopsie de crête iliaque (cas n° 4 et n° 6), l'examen fut normal.

- Au temps terminal d'une scintigraphie thyroïdienne, l'existence d'une fixation anormale en un point quelconque de l'organisme peut être recherché : elle a permis en particulier, de montrer l'absence de fixation au niveau de la masse médiastinale de Mme R. G... Mme B... (cas n° 1), présentait une fixation anormale sur le sommet du poumon droit, qui ne fut jamais confirmée. Il faut rappeler toutefois, que ces fixations ont peu de valeur dans le cadre des lymphomes malins du corps thyroïde, puisque ces tumeurs ne fixent pas l'iode.

- Les scintigraphies globales au sélénium : réalisées che nos 2 premières patientes, toutes deux furent positives. Pour la 1re, la fixation anormale au niveau des vertèbres dorsales, de l'épaule droite, de la partie antérieure de la 10ième côte, de l'épine iliaque gauche, ne fut jamais confirmée par la suite malgré la répétition de radiographies sur ces zônes depuis 2 ans.
  Chez notre 2ième patiente, il faut noter la présence d'une discrète image de fixation au niveau de la chaîne ganglionnaire thoracique gauche. Mais des tomographies pulmonaires alors pratiquées et répétées deux ans plus tard furent également négatives.
  On sait que ces scintigraphies sont en avance dequelques mois sur les images radiographiques, toutefois, les résultats dans nos deux cas paraissent douteux.

- Les scintigraphies hépatiques et spléniques : elles sont de réalisation simple, mais en fait peu fiables car la tumeur doit être volumineuse, supérieure à 2 cm pour être détectée. Donc, même si elles sont normales, elles ne peuvent éliminer une localisation secondaire. Elles peuvent montrer une augmentation de volume de l'organe foie, rate, un aspect uni ou multi-lacunaire, parfois une hétérogénéité dans la fixation du radio-élément.

- La scintigraphie cérébrale : réalisée chez notre 4ième patiente devant l'apparition d'une paralysie du moteur oculaire externe droit, elle confirma l'existence d'une métastase cérébrale droite. TANIMURA (1974) (141), décrit le cas d'un sujet hospitalisé pour démence sénile, qui meurt 9 jours plus tard d'une pneumonie. L'autopsie a permis de révéler l'existence d'une maladie de Hodgkin de la glande thyroïde avec métastase cérébrale.

- L'urographie intraveineuse : elle peut révéler un envahissement rénal ou des voies urinaires. Dans notre 4ième observation, il existait une compression de l'uretère droit, en rapport certainement avec des adénopathies ou une masse tumorale abdominale.

- La ponction d'un épanchement : ce peut être un épanchement ascitique, ce qui est le cas de cette même observation (n° 4) où il révèle l'envahissement péritonéal ; ce peut être également la ponction d'un épanchement pleural (chez Mme R. G..., cas n° 6), mais ici la nature néoplasique n'a pas été prouvée.

V) ROLE DE LA CHIRURGIE DANS CE BILAN

Il est très important puisqu'il permet comme nous l'avons vu précédemment de découvrir des atteintes ganglionnaires non palpables cliniquement.

La chirurgie permet de confirmer une extension extra-capsulaire soupçonnée par la clinique et les radiographies. Parfois, elle révèle cette extension non soupçonnée cliniquement. WOOLNER (1966) (160), divise ses patients en 3 groupes :

- I_A, 20 cas où l'extension est extracapsulaire avec chirurgie réalisable,
- I_B, 10 cas inopérables,
- II, 16 cas intracapsulaires.

Il souligne comme CAPPELAERE (1972) (27), qu'un bilan complet n'est possible qu'en per-opératoire et même post-opératoire, les données ainsi obtenues dépassant souvent celles escomptées. De même pour SHINKIN (126), en 1969, qui pense que l'existence d'une tumeur vraiment localisée à la glande thyroïde est peu commune.

Elle révèle que l'organe le plus souvent envahi est la trachée (WOOLNER, 1966 - 160). LACCOUREYE,(1972) (67), trouve un envahissement trachéo-oesophagien dans 6 observations sur 8 :

	larynx trachée	oesophage	médiastin
lymphosarcome	1	0	3
réticulosarcome	1	2	3
maladie de Hodgkin	0	1	1

Parfois, c'est l'axe jugulocarotidien qui est atteint, ce qui peut rendre impossible l'ablation de la tumeur (2 cas de SHIMKIN, 1969 - 126, une fois la carotide, deux fois les deux jugulaires).

En ce qui concerne nos patients, nous avons vu que la chirurgie a permis de révéler des atteintes ganglionnaires non soupçonnées cliniquement modifiant ainsi le stade clinique (I_E en II_E), dans nos cas n°1, n° 2, n° 3, n° 6. Elle a montré un

envahissement trachéal chez 3 patients (n° 2, n° 4, et n° 5), oesophagien 1 fois (cas n° 4), récurrentiel gauche, 2 fois (cas n° 4 et n° 6), et une atteinte du nerf phrénique gauche (cas n° 6), un cas d'envahissement jugulo-carotidien droit (cas n° 1), rendant la tumeur inextirpable.
Nous avons trouvé une seule tumeur encapsulée, 4 autres dépassaient la capsule, dont une n'était pas soupçonnée cliniquement (cas n° 6). Dans une autre observation, la palpation montrait une tumeur mal limitée vers le bas, extension confirmée par la chirurgie. Par contre, dans les cas n° 2, n° 4 et n° 6, les lésions étaient plus importantes que prévues.
Chez Mme R. G..., (cas n° 6), c'est le prélèvement des 3 adénopathies axillaires gauches apparues en cours d'évolution qui a permis d'affirmer le diagnostic.

La chirurgie permet l'exploration abdominale par la laparotomie: de valeur certaine, son indication doit être pesée du fait des risques infectueux, digestifs et pulmonaires, mais surtout de l'âge élevé des patients dans les lymphomes malins thyroïdiens, ce qui augmente le risque de mortalité. Elle est réservée aux sujets de moins de 60 ans et n'est donc pratiquement jamais réalisée dans les lymphomes malins non hodgkiniens du corps thyroïde. BURKE et BUTLER (1977) (19), en rapportent 2 exemples tous deux négatifs. Par contre, elle est plus concevable lors des atteintes hodgkiniennes dont la moyenne d'âge est plus basse.
On réalise ainsi :

- des biopsies ganglionnaires en particulier ceux non explorés par la lymphographie,
- des biopsies du foie,
- une splénectomie,
- une biopsie de crête iliaque,

On pose des repères en cas d'atteintes ganglionnaires, déterminant ainsi le volume cible pour la radiothérapie,
On déplace les ovaires de la ligne médiane, pour préserver la fonction génitale.

De nombreux auteurs pensent qu'il faut la réserver aux cas de mauvais pronostic dans les formes locorégionales, qu'elle doit par contre, être plus fréquente dans les stades disséminés. Elle a été pratiquée dans notre maladie de Hodgkin secondaire du corps thyroïde, ce qui a permis de révéler l'envahissement splénique.

Au terme de ce bilan des lymphomes malins thyroïdiens une stratégie thérapeutique parait indispensable : exploration tout d'abord de la fonction thyroïdienne, sa scintigraphie, un examen O.R.L. systématique semble nécessaire, des radiographies du cou, pulmonaires avec tomographies éventuelles, la biologie. Ensuite, une lymphographie, une exploration digestive en fonction de la symptomatologie, un myélogramme, des radiographies du squelette. Les autres examens sont fonction de la clinique; la scintigraphie globale semble être un examen d'avenir.

Le bilan a pour but d'aboutir à une classification anatomo-clinique dont dépend l'indication thérapeutique et le pronostic. En effet, traiter une forme généralisée par radiothérapie uniquement, alors que l'arme principale est la chimiothérapie, diminuera à l'évidence les chances de survie.

MUSSHOFF (94) en 1971, s'est aperçu que les envahissements secondaires d'un organe "extraganglionnaire" par contiguïté à partir d'une adénopathie de voisinage, possédaient un meilleur pronostic que les organes atteints au cours d'une maladie disséminée sans adénopathie contigüe. D'où la classification établie en 1971 à Ann-Arbor (CARBONE - 17 bis), destinée au début à la maladie de Hodgkin, puis étendue aux lymphomes malins non hodgkiniens. (voir tableau n°16).

- la lettre E désigne une atteinte extraganglionnaire isolée ou par contiguïté ;
- la lettre A désigne l'absence de signes généraux ;
- la lettre B désigne la présence des signes généraux que nous avons décrits. Rappelons que le prurit et l'asthénie en sont à l'heure actuelle exclus.

tableau n° 16

Classification topographique des lymphomes malins

stades	Extension topographique
I	- atteinte d'une seule aire ganglionnaire - atteinte extraganglionnaire unique (E)
II	- atteinte de deux ou plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme - atteinte d'un ou de plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme et dans l'un, extension à un organe "extraganglionnaire" par contiguïté (E)
III	- atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme - atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme et dans l'un, extension à un organe "extraganglionnaire" par contiguïté (E)
IV	- atteinte ganglionnaire et viscérale disséminée, autre que par contiguïté (os, foie, moelle, peau, thyroïde...)

En plus de cette classification en stades cliniques (CS :"clinical stagering"), existe une classification en stades anatomo-chirurgicaux pour les centres hospitaliers qui réalisent la laparotomie (classification PS : "post surgery").
S + désigne l'atteinte histologique de la rate,
H + désigne l'atteinte histologique du foie.

Au terme de ce bilan, le stade clinique de nos observations était le suivant : nos cas n° 1, n° 2 et n° 3 qui ont présenté un lymphome malin primitif du corps thyroïde avec présence d'adénopathies cervicales, ont tous été considérés comme des stades II_E. Notre 4ième patiente qui ne présentait aucune adénopathie était au stade I_E. Notre 5ième observation, maladie de Hodgkin primitive du corps thyroïde avec envahissement médiastinal supérieur, sans signes généraux, correspondait à un stade II_{EA}. Quant à Mme R. G... (cas n° 6), classée au stade II_B lorsque le diagnostic de la maladie de Hodgkin fut porté, elle s'évéra être en fait un stade III_B après laparotomie, du fait de l'envahissement splénique. Il faut remarquer qu'elle serait aujourd'hui classée stade III_A étant donné que le prurit n'est plus considéré comme un signe général.

THÉRAPEUTIQUE

I) MOYENS THERAPEUTIQUES

A) LA CHIRURGIE

Tous les lymphomes malins de la glande thyroïde décrits dans la littérature ont été traités par la chirurgie sauf lorsqu'elle était irréalisable (contre-indication d'ordre général ou tumeurs inextirpables). En effet, le diagnostic de lymphome malin du corps thyroïde n'est jamais évoqué en pré-opératoire, en dehors des envahissements secondaires survenant au cours d'un lymphome malin ganglionnaire classique. L'indication opératoire est donc portée devant une tumeur augmentant rapidement de volume, avec aspect lacunaire à la scintigraphie, évoquant tantôt une thyroïdite de Hashimoto, tantôt un carcinome thyroïdien.

1) La chirurgie permettra donc :

- De faire le bilan de l'extension tumorale loco-régionale et des métastases ganglionnaires, comme nous l'avons décrit ;

- De pratiquer, lorsqu'elle est possible, l'ablation de la tumeur et ainsi de diminuer la masse tumorale à irradier ;

- De porter le diagnostic histologique, soit par prélèvement de la masse elle-même et d'adénopathies, soit par des biopsies si l'ablation est irréalisable

- D'intervenir sur des métastases digestives affirmant l'identité de leur nature par rapport à la tumeur thyroïdienne, et réduisant là encore, la masse tumorale.

- Il pourra s'agir également d'une intervention d'urgence pour une dyspnée aigüe nécessitant une trachéotomie ;

- Rappelons comme nous l'avons souligné lors de l'étude macroscopique que le chirurgien porte pratiquement toujours le diagnostic de malignité sauf parfois en cas de tumeurs ne dépassant pas la capsule.

2) En cas de tumeur intracapsulaire, qu'elle soit lobaire isthmique, ou occupe toute la glande, tous les auteurs reconnaissent maintenant la nécessité de pratiquer une thyroïdectomie totale, qui comporte un meilleur pronostic et ce, malgré la radiosensibilité des lymphomes thyroïdiens.

Vers 1960-1965, la majorité des auteurs réalisaient des lobectomies. C'est MIKAL (89) qui propose en 1964 la thyroïdectomie subtotale chez tous ses patients. Puis, pour CORDIER et DARGENT (1966) (28), étant donné le caractère multinodulaire et souvent diffus de la plupart des lésions, la thyroïdectomie totale s'impose. Il en est de même pour WOOLNER (1966) (160), ANDRE (1972 (4), LACCOUREYE (1972) (67), pour qui cette thyroïdectomie doit être totale et la plus large possible.

L'intérêt de la thyroïdectomie totale est de ne pas courir le risque de laisser un nodule mircoscopique dans le parenchyme restant, la récidive pouvant même survenir sur un moignon de thyroïdectomie subtotale. Nous avons trois exemples illustrant ce problème : notre 1re patiente a présenté un lymphosarcome sur le moignon du lobe thyroïdien droit, la thyroïdectomie subtotale ayant été réalisée pour un goître bénin. De même chez notre 4ième patiente, Mme R..., une ablation du lobe gauche et de l'isthme est d'abord pratiquée, puis devant l'extension locorégionale de la tumeur complètée par une lobectomie totale droite de prudence dans le même temps, malgré l'apparence saine de ce lobe. Or, il sera partiellement envahi à la microscopie. Dans notre 3ième observation Mme M..., subit une thyroïdectomie subtotale, mais devant l'atteinte

du lobe gauche à l'examen extemporané , la partie restante de ce lobe est enlevée,et une thyroïdectomie totale ainsi réalisée. Ceci illustre également l'importance de l'examen

Du point de vue technique, cette thyroïdectomie extra-capsulaire comprend (ANDRE 1972 - 4, DEJEAN 1974 - 33) : une invasion cervicale basse cérébriforme ; on dégage l'isthme après section des veines antérieures et du plan musculaire sterno-thyroïdien. Puis, section de l'isthme, dégagement de la trachée, ligature des veines thyroïdiennes moyennes libérant la partie antéro-externe de la glande, ce qui permet d'aborder le pôle : on dissèque la partie interne sur la face externe du cartilage thyroïde isolant le récurrent, puis dissection postéro-externe en séparant le lobe thyroïdien du pharynx. Le pédicule est isolé et lié à la limite de la trifurcation artérielle thyroïdienne supérieure. Le lobe est basculé en dedans vers la trachée, les gros vaisseaux écartés en dehors et l'on recherche le pédicule postéro-inférieur. On repère l'artère thyroïdienne postéro-inférieure volumineuse, battante, s'écartant transversalement. Un fil est passé à 1 cm au moins du parenchyme thyroïdien permettant d'exercer une légère traction en dehors sur ces vaisseaux. Le récurrent de couleur blanche a toujours une direction perpendiculaire à cette artère. Il est recherché par une dissection soigneuse du tissu cellulo-graisseux au contact du parenchyme et au dessous de cette artère. Le récurrent peut être envahi par la tumeur, dans ce cas, aucune précaution particulière n'est prise. Parfois, il n'est pas atteint. Il est alors nécessaire de le disséquer minutieusement sur tout son trajet cervical. Cette dissection donne de bons résultats.

3) <u>En cas d'envahissement extracapsulaire</u> :

La tumeur envahit les tissus musculaires de voisinage. Ceci ne pose pas de problème. On résèque le sterno-cléïdo-mastoïdien ou les muscles sous-hyoïdiens.

L'envahissement trachéal, organe le plus souvent atteint du fait de sa proximité, surtout sur sa face antérieure et antéro-latérale, empêche rarement l'ablation tumorale (ANDRE (1972 (4), il s'agira :

- Soit d'une simple résection extramuqueuse qui ne pose pas de problème de réparation ;

- Soit, dans les atteintes plus importantes, résection en ellipse à grand axe vertical sur 2 - 3 anneaux trachéaux parfois. La suture verticale simple est pratiquement toujours possible étant donné la souplesse de la trachée. Dans les résections circulaires pouvant aller jusqu'à 4 anneaux trachéaux, on rétablit la continuité avec abaissement de la langue. De nombreux auteurs ont utilisé pour leur réparation, des greffes épidermiques armées de type Gebauer ; en fait, d'après ANDRE (1972) (4), CACHIN (1972) (22), cela ne serait que rarement nécessaire, seulement dans les ablations de plus de 2 cm de large et plusieurs centimètres de haut. Le maintien du calibre laryngotrachéal est obtenu en associant :

  * un lambeau musculaire de rotation épais, prélevé sur le sterno-cléïdomastoïdien avec lequel on tapisse la paroi latérale de l'axe laryngo-trachéal et postérieure si nécessaire pour la protéger de l'oesophage,
  * la mise en place d'une prothèse en téflon solidaire avec la canule de trachéotomie et dont l'extrémité supérieure reste au-dessous de la glotte, maintenue en place 3 - 4 semaines.

En cas d'atteinte laryngo-trachéale, on réalise, soit une simple résection extramuqueuse de l'aile thyroïdienne et de l'arc cricoïdien, soit une hémilaryngectomie ou hémicricoïdectomie, soit une laryngectomie totale associée à une résection segmentaire de la trachée cervicale.

L'oesophage peut être envahi, mais les constricteurs du pharynx constituent une barrière et le clivage de la tumeur est généralement possible. Quand une ablation est nécessaire, la réparation est généralement facile.

L'extension peut se faire également aux vaisseaux du cou, extension soit en rapport avec une adénopathie, soit avec la tumeur elle-même. La veine jugulaire amarrée au corps thyroïde par la veine thyroïdienne moyenne ne peut se déplacer et se laissera donc englober par la tumeur ou envahir, de même que le confluent de Pirogoff. Parfois, sa résection nécessite la résection ou la désarticulation du tiers interne de la clavicule.

La carotide est moins exposée car refoulable et de paroi plus épaisse. Toutefois, sa dissection est parfois impossible en raison du risque de rupture.(un cas est rapporté par CAPPELAERE 1972 - 27).

L'extension peut se faire vers le médiastin supérieur dont le contrôle est réalisé par résection du tiers interne de la clavicule.

Une tumeur très étendue avec atteinte de plusieurs de ces organes, ou envahissement très important de l'un d'entre eux, peut la rendre inopérable. Nous avons rassemblé dans les séries de lymphomes malins primaires du corps thyroïde les cas de tumeurs inextirpables.

Auteurs	cas inextirpables	nombre total de L.M.*
METCALFE (1961) (86)	0	6
MIKAL (1964) (89)	0	4
WOOLNER (1966) (160)	10	46
FUJIMOTO (1967) (42)	0	6
SHIMKIN (1969) (126)	4	11
CAPPELAERE (1972) (27)	3	7
KLEIN (1972) (66)	1	5
LACCOUREYE (1972) (67)	1	5
SHIN (1976) (127)	1	4
TAYLOR (1976) (142)	0	6
	20	100

*L.M. lymphomes malins

Cette fréquence de 20 % relativement élevée s'explique par la tendance très extensive, avec rupture capsulaire fréquente et envahissement parfois de toute la région cervicale, dans les lymphomes malins primitifs du corps thyroïde par rapport aux autres tumeurs thyroïdiennes.

4) Le curage ganglionnaire.

MIKAL (1964) (89), WOOLNER (1966) (160), ANDRE (1972) (4) SHIN (1976) (127), préconisaient un évidement ganglionnaire systématique , mais actuellement, du fait de la radiosensibilité de ces tumeurs, de la relative rareté de ces métastases, il paraît plus logique dans la forme primitive, de ne le pratiquer que devant des adénopathies palpables et macro ou microscopiquement envahies ; curage uni ou bilatéral suivant l'atteinte.

Dans les suites opératoires peut apparaître une hypoparathyroïdie, qui complique approximativement, 5 à 30 % des thyroïdectomies totales pour CORDIER et DARGENT (1966) (28), 15 % pour BEAUGIE (1976) (11). DEJEAN (1974) (33), avoue son incapacité à isoler avec certitude ce tissu.

L'atteinte récurrentielle en cas de dissection minutieuse est pratiquement inexistante, exceptionnellement une discrète parésie de 2 - 3 semainesa pu être observée.

En ce qui concerne nos patients :

- Nous avons vu l'importance de la chirurgie dans la révélation des métastases ganglionnaires et dans le bilan des lésions.

- 4 de nos patients ont subi une thyroïdectomie totale, deux fois extracapsulaire (Cas n° 2 et n° 3), deux fois élargie (Cas n° 4 et n° 6) ; deux, une thyroïdectomie subtotale, pour goître dans le cas n° 1 avec conservation d'une partie du lobe droit, dans le cas n° 5 conservation de la partie supérieure du lobe gauche.

- Dans notre cas n° 2, le feutrage prétrachéal est envahi et la tumeur fixée au larynx à gauche. Dans le cas n° 4, la trachée est atteinte, le Professeur VIARD passe au ras des lésions et pense laisser certainement du tissu cancéreux du point de vue microscopique. De même, l'oesophage est envahi et il est obligé de "tailler" dans la musculeuse œsophagienne.

- Le récurrent fut toujours disséqué sauf dans les 2 cas (n° 4 et n° 6), où le nerf gauche était envahi. En dehors de ceux-ci, aucune lésion récurrentielle ne fut constatée en post-opératoire.

- Dans deux observations (n° 1 et n° 5), les parathyroïdes étaient conservées. 4 fois nous eûmes une hypoparathyroïdie post-opératoire, dont deux (cas n° 3 et n° 6), révélées par une crise de tétanie.

- Nous avons eu une fois un curage récurrentiel bilatéral (cas n° 2), avec ganglions atteints. Une fois, curage jugulocarotidien droit (cas n° 3), avec trois ganglions envahis. Une autre fois, prélèvement de deux ganglions au pôle inférieur de la glande vers le médiastin, mais sans curage des chaînes recurrentielles ni jugulocarotidiennes qui ne présentaient pas d'adénopathies(cas n° 6). Dans le cas n° 5, ablation de ganglions récurrentiels droits, mais simplement de nature inflammatoire.

- Quant à notre dernière patiente, il s'agit d'une intervention sur métastase intrathyroïdienne et thymique, la chirurgie permettant pour cette dernière de révéler l'envahissement du phrénique gauche.

Nous n'avons eu aucune intervention d'urgence.

Si la chirurgie apparaît primordiale, ce traitement est insuffisant à lui seul, bien que quelques cas isolés de survie prolongée aient pu être ainsi obtenus (WOOLNER 1966 - 160, FUJIMOTO 1967 - 42). En effet, même après thyroïdectomie totale, il reste pratiquement toujours du tissu thyroïdien, d'où la nécessité de lui associer la radiothérapie et/ou la chimiothérapie suivant le stade clinique d'extension.

B) LA RADIOTHERAPIE

Son rôle est essentiel dans le traitement des lymphomes malins de la glande thyroïde ; il est lié à la bonne radiosensibilité de ces tumeurs, reconnue dans toutes les publications.

Certains auteurs dont CRILE (30) en 1963, ont ainsi pensé que ce traitement serait suffisant à lui seul pour guérir ces lymphomes ; le rôle de la chirurgie serait alors réduit aux interventions d'urgence, si elle ne s'avérait indispensable au diagnostic et au bilan loco-régional de ces tumeurs.

La radiothérapie a une action sur le lymphome thyroïdien proprement dit, mais également sur une dissémination possible.

1) Les moyens utilisés.

La radiothérapie conventionnelle effectuée avec des générateurs de rayons X de 200 Kvolts est actuellement abandonnée. Elle a été remplacée par l'utilisation de générateurs à haute énergie, le plus souvent appareils de télécobalt-thérapie (au Césium 137) et dans quelques cas des accélérateurs de type linéaires ou bétatrons. Cette télécobalt-thérapie présente l'avantage de permettre une meilleure délimitation du faisceau d'irradiation, d'être plus pénétrante tout en lésant moins la peau que les rayons X traditionnels.

Rappelons que l'iode radio-actif n'a pas sa place dans le traitement de ces lymphomes thyroïdiens puisqu'ils ne fixent pas l'iode.

2) L'irradiation de la tumeur thyroïdienne.

En pratique, comme seule la chirurgie permet de porter le diagnostic de lymphome malin thyroïdien, l'irradiation est toujours réalisée en post-opératoire, sauf lorsqu'il s'agit d'une tumeur à croissance rapide avec compression trachéale majeure. Sa réalisation en urgence entraîne du fait de la radiosensibilité, une prompte régression de la tumeur et donc des symptômes de compression, évitant ainsi une trachéotomie.

Cette régression est souvent spectaculaire en quelques séances d'après MIKAL (1964) (89), CAPPELAERE (1972) (27), MADARNAS (1975) (81), à tel point que cette réponse peut constituer un des facteurs du diagnostic.

Son efficacité dépend :

- De la dose administrée, qui doit être de 4 000 à 5 000 rads, à raison de 1 000 rads par semaine. Parfois, une surimpression de 1 000 rads est nécessaire pour les tumeurs volumineuses ou les lésions résiduelles (les "icebergs"). Les doses légèrement plus élevées de 5 000 rads sont conseillées pour les formes à mauvais pronostic histologique, ce qui permettrait d'après WONG (161) en 1975, d'obtenir un contrôle local identique

- Des champs d'irradiation : tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'irradiation par grands champs comprenant non seulement la thyroïde, mais aussi toute la région cervicale ; en effet, des récidives avaient auparavant été constatées du fait de l'utilisation de champs plus restreints.

Les résultats ainsi obtenus sont favorables, puisque l'on observe le plus souvent une disparition totale et durable de la tumeur sur le plan local : SHIN (127), en 1976, observe une disparition complète de la masse cervicale dans ses 4 observations,

après une irradiation de 4 000 rads en 4 semaines. Un seul de ses patients mourut ; l'autopsie montra l'absence de tissu tumoral résiduel, mais la présence de métastases ganglionnaires médiastinales, para-aortiques et hépatiques.

Les récidives rencontrées par MADARNAS (81) en 1975, sont "rares, tardives, peu importantes et répondent généralement bien à une seconde irradiation". Il obtient ainsi un contrôle local de la tumeur dans pratiquement 100 % des cas. Il convient toutefois de noter que la possibilité d'une seconde irradiation, dépendra en fait de la dose initialement appliquée.

Dans la littérature, parmi les 75 observations de notre étude évolutive nous n'avons pu retenir que 49 observations avec emploi de la cobalt-thérapie et non de la radiothérapie traditionnelle. Ce sont les publications de WOOLNER (1966) (160) : 7 récidives, et de KLEIN (1972) (66) : 1 récidive ; par contre, nous pouvons y ajouter 2 récidives sur 14 lymphomes malins thyroïdiens relatés par RAYFIELD (1971) (107), mais sans description complète de leur évolution. Ainsi, sur 63 tumeurs après cobalt-thérapie, 9 ont présenté une récidive locale, soit 14 %. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans les formes intracapsulaires puisque WOOLNER (1966) (160), sur ses 16 cas ne trouve aucune récidive tumorale. Quant à ses 10 tumeurs inextirpables, les données en sont particulièrement intéressantes, puisque 4 patients sont encore en vie avec une survie dépassant trois ans pour trois d'entre eux ; sur les 6 décédés, la dissémination métastatique était constante, mais seulement deux avaient à l'autopsie une tumeur cervicale résiduelle ou récidivante.

Parmi les conséquences éventuelles de cette irradiation cervicale notons :

- La possibilité d'une radiomucite œsophagienne avec dyaphagie comme pour notre 2ième patiente.
- La survenue d'une hypothyroïdie par atrophie et fibrose de la glande. Mais, il pourra également s'agir d'un simple retour à la normale de la fonction thyroïdienne

en cas d'hyperthyroïdie comme dans l'observation de SHIMAOKA (125) en 1976. Ce dernier pensait d'ailleurs qu'une hypothyroïdie serait apparue secondairement si la survie de son patient avait été plus longue.

3) L'irradiation des autres territoires ganglionnaires.

Cette extension est fonction des résultats du bilan clinique.

Dans le cas où la localisation thyroïdienne paraît isolée en particulier pour la forme intracapsulaire,on peut s'en tenir à la seule irradiation thyroïdienne et de toute l'aire cervicale. Telle était déjà l'attitude adoptée par MIKAL (89) en 1964. A ceci, s'ajoute l'irradiation des aires sus-claviculaires, médiastinales axillaires en cas d'adénopathies palpables ou visibles radiologiquement, réalisée par WOOLNER (1966) (160), SHIMKIN (1969) (126), RAYFIELD (1971) (107), KLEIN (1972) (66). Parmi ces trois dernières séries, 20 patients sur les 63 ont présenté une généralisation secondaire de la tumeur en plus des 9 récidives locales. Là encore, les meilleurs résultats ont été obtenus dans la forme intracapsulaire : une seule généralisation sur les 16 cas de WOOLNER.

Par contre, d'autres auteurs préconisent comme dans les lymphomes malins classiques, l'irradiation des autres territoires ganglionnaires contigus aux zônes pathologiques. C'est la conduite adoptée par SCOTT (122) en 1971, NYOUNAI-HANDY (1972) (97), TAYLOR (142) en 1976, BURKE et BUTLER (19) en 1977. Ainsi, pourra même être réalisée la classique irradiation en mantelet, parfois à titre systématique dans tous les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens pour MADARNAS (81) en 1975, ou même l'irradiation des territoires sous-diaphragmatiques.

Les conséquences de cette irradiation dépendent de l'importance des territoires irradiés :

- Soit, complications locales épithéliites : stomatite, dépilation, exceptionnellement maintenant radiodermite;

- Soit, complications locorégionales à type de fibrose du tissu irradié, plus particulièrement pleuropulmonaire;

- Soit, complications générales : digestives (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée), hématologiques le plus souvent discrètes (arrêter la radiothérapie si la leucopénie est inférieure à 3 000 et thrombocytopénie inférieure à 1 000), suppression transitaire ou définitive de la fécondité en cas d'irradiation des organes de la reproduction.

Parmi nos observations (voir tableaux n° 1 et n° 2)

- la cobalt-thérapie a été utilisée 4 fois,
  * seulement sur les aires cervicales et laryngées pour notre 4ième patiente,
  * 3 irradiations cervico-médiastinales (1re, 5ième et 6ième observations), avec adjonction des aisselles (3 000 rads) pour notre 5ième patiente et en cours d'évolution pour la 6ième.

- Du point de vue des doses :
  * deux de nos patientes, Mme B... (Cas 1) et Mme M... (Cas 2) ont reçu 6 000 et 6 200 rads sur la thyroïde, donc plus importantes que celles habituellement utilisées pour les lymphomes, ce, en raison du diagnostic erroné de carcinome anaplasique, ainsi que du caractère inextirpable de la tumeur de Mme B...

* Mme R... (Cas 6), a reçu 5 500 rads sur la région cervicale, 5 400 sur le médiastin en rapport avec le diagnostic de thymome pseudo-hodgkinien malin.

* Seule Mlle M... (Cas 5) a reçu une dose habituelle correspondant avec le diagnostic de la maladie de Hodgkin.

- Nous pouvons noter que dans nos observations n°1, n° 2 et n° 5, les doses maximales ont été administrées sur la thyroïde ou les aires avec envahissement ganglionnaire, mais moindre sur les zônes adjacentes.

- Notre 1re observation est également intéressante par le fait que c'est la seule patiente qui n'ait reçu qu'une cobalt-thérapie du fait du caractère inextirpable de sa tumeur. Elle est encore en vie 4 ans après, ce qui prouve bien l'efficacité de la cobalt-thérapie, même isolée, avec il est vrai une forme à bon pronostic histologique.

La radiothérapie permet donc un bon contrôle local de la tumeur, et pourra même guérir celles qui sont réellement localisées.

C) LA CHIMIOTHERAPIE

Elle est la même que celle utilisée pour toutes les autres formes de maladie.

Elle constitue la 3ième arme thérapeutique qui peut être utilisée dans le traitement des lymphomes malins thyroïdiens, du fait de la bonne chimiosensibilité de ces tumeurs.

Elle se justifie dans les cas où il s'agira non pas d'une affection localisée à la thyroïde, mais d'une affection générale au cours de laquelle la tumeur thyroïdienne n'apparaît être qu'une localisation particulière de la maladie. Dans cette perspective, on retrouve les problèmes chimiothérapeutiques habituels des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. Nous nous contenterons donc d'en rappeler brièvement les possibilités actuelles.

L'intérêt de la chimiothérapie s'est considérablement développé ces dix dernières années, tant par le nombre des substances utilisées que par l'élaboration de protocoles, de combinaisons avec la radiothérapie dans le cadre d'une stratégie globale radio-médicale.

1) Les substances disponibles.

Parmi les nombreuses substances utilisées dans le traitement des lymphomes, nous avons retenu : voir tableau n° 17.

Il est classique d'associer à ces drogues des dérivés de la cortisone qui permettent une meilleure tolérance, mais ont également une action anti-cancéreuse certaine.

Tableau n°17 PRINCIPALES SUBSTANCES UTILISEES EN CHIMIOTHERAPIE

LEURS EFFETS TOXIQUES

Substances	Effets toxiques
- VEHEM (VM 26)	. leucopénie, thrombopénie . nausées ; plus rarement vomissements ou diarrhée . alopécie
- ENDOXAN (cyclophosphamide)	. cytopénie . nausées, vomissements . alopécie . cystite
- ONCOVIN (vincristine)	. troubles neurologiques : paresthésies, iléus paralytique, faiblesse musculaire . alopécie
- ADRIBLASTINE (adriamycine)	. cytopénie
- CARYOLYSINE (moutarde à l'azote méchloréthamine)	. cytopénie . nausées, vomissements . alopécie
- NATULAN (procarbazine)	. cytopénie . nausées, vomissements . troubles psychiques
- VELBE (vinblastine)	. toxicité tissulaire en cas d'injection extra-vasculaire . neurotoxicité moindre qu'avec l'Oncovin . cytopénie . alopécie
- BLEOMYCINE	. fibrose pulmonaire . diskératose . fièvre

2) Le mode d'administration.

La monochimiothérapie a été abandonnée depuis environ 10 ans, au profit d'associations thérapeutiques dont les plus utilisées ont été :

- le M.O.P.P. (Caryolysine, Oncovin, Natulan, Prednisone), chaque cycle étant répété une fois par mois pendant 6 mois ;

- le C.O.P. (Endoxan, Oncovin, Prednisone), qui permettrait d'après POUILLART(1976) (102), d'obtenir 60 % de rémissions complètes dans les formes ganglionnaires généralisées ;

- D'autres plus récentes, comprenant l'association d'Adriblastine, Vehem, Endoxan, Prednisone, MISSET (1975)(90)

Si l'on étudie les séries de lymphomes malins thyroïdiens, on s'aperçoit que dès 1964 MIKAL (89) propose la monochimiothérapie sous forme de Caryolysine, d'agents alkylants associés à de la Prednisone. Mais, dans les années suivantes seuls quelques rares auteurs ont préconisé son emploi : BOUCHE (14) en 1966 dans l'atteinte thyroïdienne hodgkinienne utilisait la Caryolysine, l'Endoxan, le Velbé, le Natulan ; CORDIER et DARGENT (28) en 1968 employaient dans le lymphome non hodgkinien de la thyroïde l'Endoxan et la Prednisone.
Il faut attendre 1972 pour retrouver sa prescription dans toutes les publications, mais encore sous forme de monochimiothérapie dans les atteintes locorégionales, CAPPELAERE (1972) (27), KLEIN (1972) (66), LACCOUREYE (1972) (67). Ce n'est que dans les séries plus récentes de MADARNAS (1975) (81), TAYLOR (1976) (142), BURKE et BUTLER (1977) 19) qu'elle laisse totalement la place à la polychimiothérapie. BURKE et BUTLER l'utilisent chez 5 de leurs 35 patients, associant l'Endoxan, l'Adriblastine, l'Oncovin, la Bléomycine et la Prednisone.

3) Les incidents possibles.

Ils sont également communs à toute chimiothérapie mais, varient toutefois suivant les substances utilisées avec le plus fréquemment une dépression médullaire, des troubles digestifs, cardiaques. (Tableau n°15). Du point de vue médullaire l'arrêt de la chimiothérapie est impératif, lorsque les globules blancs sont inférieurs à 2 500 et les plaquettes inférieures à 80 000. L'anémie est plus tardive.

Le problème majeur qui se pose dans les lymphomes malins de la thyroïde est celui de la tolérance de ces substances, compte tenu de la moyenne d'âge élevée des patients, plus particulièrement pour les formes non hodgkiniennes. Ils supporteront moins bien le traitement du fait de tares générales (foie, rein,...) Il faudra donc accroître la surveillance, réduire la posologie des produits à élimination rénale, hépatique, utiliser des drogues peu médullotoxiques : Bléomycine, Oncovin.

4) La place de la chimiothérapie par rapport aux autres traitements.

Elle dépend de l'importance de la maladie :

- Elle pourra être retenue tantôt comme traitement complémentaire succédant à l'association radiochirurgicale, et prescrite même en absence de maladie perceptible, en raison de l'existence d'un contingent histopathologique à mauvais pronostic ;
- tantôt, sa place sera plus importante ; ceci concerne les formes disséminées (soit à partir d'une atteinte primitive de la thyroïde, soit métastase intrathyroïdienne), dans lesquelles elle sera administrée sous forme de cure, avec des intervalles qui dépendent du protocole utilisé.

C'est ainsi que fut employé la chimiothérapie par BOUCHE (1966) (14) et SHIMAOKA (1976) (125).

Dans notre expérience personnelle, nous avons deux tentatives de chimiothérapie :

- Il s'agit de notre 4ième patiente, Mme R..., atteinte d'un lymphosarcome chez qui était initialement prévue une télécobalt-thérapie ; elle fut récusée devant l'apparition d'une ascite et d'un bourgeon gingival néoplasique,et remplacée par une seule injection de 2 mg d'Oncovin et 1 mg d'Endoxan. En effet, l'importance de cette extension faisait douter de son efficacité et la survenue d'une mort rapide en 3 semaines a confirmé ces craintes.

- Notre 6ième patiente, Mme R. G..., atteinte d'une maladie de Hodgkin a reçu une cobalt-thérapie puis, chimiothérapie décidée devant la découverte de l'atteinte splénique. Mais, elle ne reçut que 10 mg de Caryolysine 2 mg d'Oncovin, 60 mg/jour de Solupred car, trois jours après cette injection apparut une dépression médullaire majeure (leucopénie à 100, thrombocytopénie à 6 700, neutropénie à 25 %), avec mort dans un tableau de toxi-infection et apparition de vesicules cutanées disséminées ayant fait évoquer un varicelle maligne.

D) L'HORMONOTHERAPIE

1) L'administration d'extraits thyroïdiens.

Elle se justifie pour certains auteurs, CRILE (1963) (30), MIKAL (1964) (89), WOOLNER (1966) (160), par le fait qu'ils admettent l'hormonodépendance du lymphome malin thyroïdien.

CRILE (30) en 1963, constatant la fréquence de survenue du lymphome malin sur thyroïdite, fut le premier à se demander si une augmentation de la secrétion thyréo-stimuline hypophysaire (T.S.H.), ne pouvait jouer un rôle stimulateur dans cette transformation. C'est pourquoi, il administra 1 à 3 g d'extraits thyroïdiens par jour à 15 de ses patients,et obtint une survie variant de 18 mois à 14 ans ; par contre, sur 15 autres patients qui ne reçurent pas d'extraits thyroïdiens, 14 décédèrent avec une survie moyenne de 14 mois. Il pense donc que l'augmentation de secrétion de T.S.H. pourrait stimuler la prolifération du lymphome malin, de manière comparable à son action dans les carcinomes thyroïdiens. LALLEMANT en 1973 (68), adhère à cette théorie.

De toute façon, en pratique, il est nécessaire de prévenir, en post-opératoire ou post-radiothérapie, le déficit hormonal thyroïdien par l'administration de thyroxine ou d'extraits thyroïdiens. Elle est systématique pour LALLEMANT (1973).

2) La corticothérapie.

Elle est utilisée :

- Parallèlement à la chimiothérapie ou la radiothérapie pour permettre une meilleure tolérance ;
- Une fois les complications hémathologiques apparues : par exemple, en cas d'anémie hémolytique pour MIKAL (1964) (89) ;
- A visée anti-inflammatoire en cas de syndrome compressif tumoral ou d'adénopathies volumineuses.

D'après CAPPELAERE (1972) (27), cette administration est fréquente, mais elle ne devrait en aucun cas être systématique ni trop prolongée.

E) IMMUNOTHERAPIE

Il reste à citer la possibilité d'une immunothérapie éventuelle, justifiée par l'état de défaillance immunitaire dans lequel se trouvent beaucoup de ces malades ; mais dans cette localisation comme dans de nombreuses autres, l'expérience manque et seules doivent être citées les tentatives d'immunothérapie effectuées à Bordeaux par HOERNI dans certaines formes de maladie de Hodgkin, mais les résultats n'en sont pas encore publiés.

II) LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

En dehors de la chirurgie, thérapeutique toujours tentée car elle représente le moyen permettant de porter le diagnostic de lymphome malin de la thyroïde (KLEIN 1972 - 66), les thérapeutiques utilisées seront la radiothérapie et la chimiothérapie.

Leurs indications respectives, leurs associations vont dépendre de la nature histopathologique de la tumeur et du stade clinique d'extension.

A) DANS LES STADES I_E II_E

C'est-à-dire dans les cas où la localisation thyroïdienne est isolée, ou s'accompagne d'une atteinte ganglionnaire locorégionale d'un ou deux territoires non contigus, mais situés d'un même côté du diaphragme, la radiothérapie représente le traitement majeur.

Elle sera actuellement complètée d'une chimiothérapie lorsque l'on observe des aspects histologiques de mauvais pronostic (stades histologiques 3 et 4 de la maladie de Hodgkin, formes peu différenciées et diffuses des lymphomes non hodgkiniens selon la classification de RAPPAPORT), ou en présence de signes généraux.

C'est la conduite employée par CAPPELAERE (27) en 1972. Cette chimiothérapie complémentaire se justifie d'autant plus d'après lui, que l'on connait la fréquence de survenue des métastases digestives dans ces lymphomes malins thyroïdiens. Pour MADARNAS (81) en 1975, la chimiothérapie dans les formes les plus agressives semble logique, étant donné l'importance de l'essaimage par voie sanguine.

B) DANS LES STADES III_E et IV_E

Lorsque la localisation thyroïdienne s'accompagne d'une atteinte ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique, la riadiothérapie et la chimiothérapie doivent être toutes deux utilisées. Pour certains auteurs, la radiothérapie en constitue le premier temps, mais devra être suivie d'une chimiothérapie au long cours, pour d'autres la chimiothérapie est la première arme utilisée, la radiothérapie lui succédant, soit sur l'ensemble des territoires lymphoïdes, soit uniquement sur des reliquats ganglionnaires. c'est l'attitude adoptée par CAPPELAERE (1972) (27), LALLEMANT (1973) (68); BURKE et BUTLER (19) en 1977, utilisent 3 fois une telle association parmi leurs 35 patients, dans les trois cas, la lymphographie pédieuse était positive. Cette attitude employant la chimiothérapie, puis radiothérapie des "icebergs" doit être utilisée dans les formes avec signes généraux.

Au stade IV, c'est-à-dire en cas de lymphome malin disséminé, la chimiothérapie est l'arme essentielle ; l'irradiation n'a qu'une valeur d'appoint pour compléter éventuellement le résultat ou tenter de réduire une masse chimiorésistante. Il faut remarquer que là encore, en cas de métastase intrathyroïdienne au cours d'un lymphome généralisé connu, la chirurgie garde son importance diagnostique. En effet, comme l'a souligné SHIMAOKA (125) en 1976, l'augmentation du volume de la thyroïde, bien que plus vraisemblablement liée à une métastase peut également être dûe à une autre tumeur primitive, que seule la chirurgie permettra d'éliminer. Elle sera par contre inutile en cas

d'atteintes viscérales multiples, car elle n'engendrera pas de modification dans l'indication thérapeutique.

Parmi nos patients :

- Nous avons trois associations chirurgie cobalt-thérapie (Cas 2, 5, et 6),

  * chez Mme M... (Cas 2), cette indication a été portée devant une tumeur au stade I_E, à bon pronostic histologique. Cette thérapeutique a permis une survie de 7 ans ;

  * chez Mlle M... (Cas 5), elle fut réalisée pour une maladie de Hodgkin au stade $II_{E\ A}$, à forme histologique scléro-nodulaire, thérapeutique bien adaptée puisqu'ayant permis une survie de 11 ans ;

  * Notre 6ième observation, Mme R. G..., illustre l'importance de la corrélation anatomoclinique dont dépend une bonne indication thérapeutique conditionnant le pronostic. Du fait du diagnostic histologique, de thymome pseudo-hodgkinien thyroïdien et thymique, elle ne reçut qu'une irradiation cervicale médiastinale, alors qu'une irradiation en mantelet était nécessaire. Cette sous-évaluation thérapeutique est responsable de la récidive avec apparition d'adénopathies axillaires gauches. Une cobalt-thérapie axillaire et sous diaphragmatique dut être interrompue devant l'apparition d'un épenchement pleural bilatéral. Elle fut remplacée par une chimiothérapie du fait de l'envahissement splénique découvert par laparotomie, qui sera elle même mal tolérée et conduira à la mort. Le stade très évolué de la maladie explique cette double intolérance et la mort rapide.

Parmi nos autres observations, nous avons :

- Une association chirurgie, chimiothérapie (Cas 4).

- Une cobalt-thérapie isolée pour tumeur inextirpable ; ces deux cas ont déjà été discutés.

- Une thyroïdectomie totale isolée chez Mme M... (Cas 3), du fait de l'examen histologique qui évoquait plutôt une thyroïdite de Hashimoto qu'un lymphome malin.

FACTEURS DU PRONOSTIC

Depuis une dizaine d'années, le pronostic des lymphomes malins ganglionnaires et rétroganglionnaires s'est considérablement amélioré en raison d'une meilleure connaissance des critères évolutifs de ces tumeurs et du meilleur choix des armes thérapeutiques.

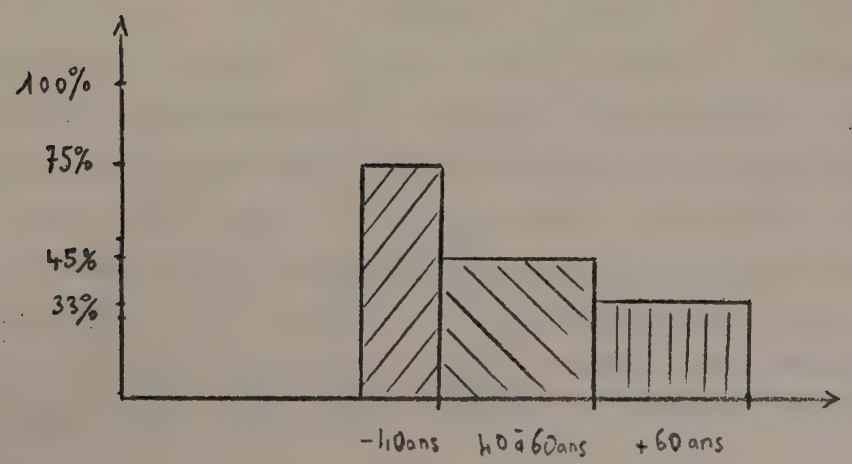
Les facteurs du pronostic sont nombreux : ils concernent l'âge, le stade clinique anatomique de l'affection, le type histologique du lymphome, l'extension tumorale loco-régionale, l'existence d'une thyroïdite associée et le choix thérapeutique.

I) L'AGE ET LE SEXE

Tous les auteurs accordent une grande valeur à l'âge du malade. Le pronostic est toujours beaucoup plus péjoratif au-delà de 60 ans. WONG (1975) (161), BURKE et BUTLER (1977) (19).

Le pourcentage de survie varie nettement en fonction de l'âge :

- 75 % des malades en vie à 5 ans chez des sujets de moins de 40 ans ;
- 45 % des malades en vie à 5 ans chez des sujets de 40 à 60 ans ;
- 33 % des malades en vie à 5 ans chez des sujets âgés de 60 ans et plus.



Il est à signaler que le sexe n'a pas de valeur pronostique (FREEMAN 1972 - 41).

II) LE STADE CLINIQUE, L'EXTENSION GANGLIONNAIRE, et LES SIGNES GENERAUX

La classification tumorale internationale (T. N. M.), s'applique difficilement à l'étude des lymphomes d'apparence primitive du corps thyroïde. C'est pourquoi, une nouvelle classification en stades cliniques a été établie. (voir tableau n° 16 page 143).

En effet, si le pronostic est rapidement fatal pour les lymphomes malins thyroïdiens s'accompagnant de localisations ganglionnaires ou viscérales multiples ou diffuses (stade clinique III_E), il est plus difficile d'établir un pronostic pour les formes localisées à la région cervicale des lymphomes thyroïdiens (stades I_E, et II_E), BURKE et BUTLER (1977) (19). En effet, les lymphomes malins d'apparence primitive du corps thyroïde, ont la même évolution que les lymphomes thyroïdiens accompagnés de localisations ganglionnaires lymphatiques cervicales ou sus claviculaires, homolatérales ou bilatérales. HERRICK (1964) (54), WOOLNER (1966) (160) SHIMKIN (1969) (126), CAPPELAERE (1972) (27), LALLEMANT (1973) (68), SHIN (1976) (127), BURKE et BUTLER (1977) (19).

Certains de ces auteurs incluent ainsi dans le cadre des lymphomes thyroïdiens primitifs des lymphomes thyroïdiens compliqués de tumeurs médiastinales ou s'accompagnant même d'adénopathies axillaires, (1 cas, SHIMKIN - 1969, 1 cas CAPPELAERE-1972, 1 cas BURKE et BUTLER - 1977). Ils réservent le terme de lymphomes thyroïdiens secondaires aux tumeurs thyroïdiennes lymphomateuses associées à des adénopathies périphériques abdominales ou inguinales. Pour notre part, il nous paraît difficile d'admettre l'existence de lymphomes malins thyroïdiens primitifs lorsqu'il existe des adénopathies axillaires ou médiastinales. Faute de définition précise, les pourcentages de survie sont très variables d'une statistique à une autre. Pour BURKE et BUTLER (1977), la présence

d'adénopathies cervicales palpables implique un mauvais pronostic avec 73 % de mortalité à 5 ans, pronostic encore aggravé en cas d'envahissement de ces adénopathies par le lymphome malin avec alors, une mortalité de 100 % à 5 ans. Par contre, ces auteurs obtiennent une survie élevée voisine de 90 % à 5 ans lorsque l'atteinte thyroïdienne est isolée.

En ce qui concerne les signes généraux, rappelons qu'ils sont rares dans les lymphomes malins primitifs du corps thyroïde, ce qui rend difficile toute interprétation pronostique.

Par contre, une élévation de la vitesse de sédimentation survient généralement lors des poussées évolutives tumorales La négativation de l'intradermo-réaction tuberculinique, de même que pour les formes ganglionnaires, a une signification péjorative dans le lymphome malin hodgkinien du corps thyroïde ; en effet, notre 5ième patiente, chez qui elle était positive, est toujours en vie, alors que Mme R. G..., chez qui elle s'était négativée, est décédée.

III) LES ASPECTS HISTOLOGIQUES

A) LA CAPSULE THYROIDIENNE

La gravité de l'extension tumorale extracapsulaire est unanimement reconnue. WOOLNER (160) en 1966, est le premier auteur à l'avoir signalé : 4 sur 20 malades présentant un envahissement capsulaire sont en vie 18 mois après la thyroïdectomie ; 16 sur 21 malades ne présentant pas d'envahissement capsulaire sont en vie 10 ans après. BURKE et BUTLER (19) (1977) rapportent 18 cas d'envahissement extracapsulaire par un lymphome malin thyroïdien : 34 % seulement des malades sont en vie à 5 ans. D'après CAPPELAERE (1972) (27), LALLEMANT (1972) (68), un diagnostic précoce permettra peut-être de traiter la tumeur avant qu'elle ne déborde la capsule.

Pour juger de la valeur respective dans l'établissement du pronostic de l'envahissement capsulaire et de la localisation ganglionnaire lymphatique, nous avons repris l'ensemble des dossiers anatomocliniques exploitables sous cet angle particulier.

1) Envahissement capsulaire.

21 observations concernent des tumeurs se compliquant d'envahissement capsulaire. 12 de ces observations concernent des lymphomes thyroïdiens isolés, les 9 autres cas sont compliqués d'envahissement ganglionnaire lymphatique.

Rupture capsulaire (21 cas)		
	absence d'adénopathies (12 cas)	adénopathies tumorales (9 cas)
survie moyenne	3 ans $\frac{1}{2}$	17 mois
survie à 5 ans	4/12 malades	0

2) Absence d'envahissement capsulaire.

10 observations sont colligées réunissant 5 cas de tumeur thyroïdiennes isolées et 5 autres cas de lymphomes thyroïdiens compliqués d'atteinte ganglionnaire lymphatique cervicale.

	Absence de rupture capsulaire (10 cas)	
	absence d'adénopathies (5 cas)	adénopathies tumorales (5 cas)
survie moyenne	> 5 ans	20 mois
survie à 5 ans		0

3) Conclusion.

Il est impossible sur un aussi faible nombre de dossiers de tirer des arguments statistiques valables, mais seulement des remarques intéressantes concernant l'importance relative de l'envahissement capsulaire et ganglionnaire lymphatique :

- Lorsqu'il existe des adénopathies tumorales, le pronostic est le même dans tous les cas de rupture ou non de la capsule. La mortalité de 100 % à 5 ans correspondant bien aux données de BURKE et BUTLER (1977) (19).
- En l'absence d'atteinte ganglionnaire lymphatique, l'intégrité de la capsule permet d'espérer une survie moyenne nettement supérieure (elle est apparemment doublée), par rapport aux cas où cette capsule thyroïdienne est rompue.

B) LE TYPE CYTOLOGIQUE

Tous les auteurs admettent que les lymphomes malins différenciés sont de pronostic moins grave que ceux qui sont indifférenciés. WOOLNER (1966) (160), SHIMKIN (1969) (126),

FREEMAN (1971) (41), ANDRE (1972) (4), CAPPELAERE (1972) (27), MADARNAS (1975) (81), précisent que le pronostic des réticulosarcomes est moins bon que celui des lymphosarcomes. Beaucoup d'anciens réticulosarcomes correspondent en fait à des tumeurs immunoblastiques de pronostic fâcheux, ou bien à des lymphoblastosarcomes. WOOLNER (1966) (160), rapporte 7 observations de lymphome malin lymphocytaire avec 6 cas de survie à 5 ans, alors que sur 4 observations de lymphome lymphoblastique, 2 malades seulement sont en vie à 5 ans. Il note par ailleurs de même que SHIMKIN (126) en 1969, une corrélation entre l'extension extracapsulaire et le caractère cytologique indifférencié du lymphome : 5 de ses 7 patients atteints de lymphomes thyroïdiens lymphocytaires ne présentent pas d'envahissement capsulaire.

Parmi les dossiers exploitables de la littérature, nous avions sous le terme de "réticulosarcome" 30 observations dont la moyenne de survie était de 38 mois ; sous celui de "lymphosarcome", 16 observations dont la moyenne de survie était de 61 mois et parmi ces derniers, 3 patients étaient porteurs d'un lymphosarcome lymphoblastique qui entraîna le décès des patients en 2 mois, 6 mois et 12 mois. Ces résultats correspondent bien aux données classiquement admises.

C) L'ARCHITECTURE DE LA TUMEUR

A la suite des travaux de LUKES (1974) (80), qui affirmait le meilleur pronostic des formes histologiques nodulaires par rapport aux diffuses, dans le cadre des lymphomes malins ganglionnaires classiques, MADARNAS (1975) (81), et WONG (1975) (161), corroboraient ces données au niveau du corps thyroïde.

Ainsi, MADARNAS en 1975, après étude de 40 cas personnels et de dossiers de la littérature, qui du point de vue

histologique, étaient répartis comme suit :

histologie	cas	pourcentage
réticulosarcome	110	46,4 %
L.S. lymphocytaire diffus	79	33,3 %
L.S. mixte lymphocytaire et histiocytaire	17	7,2 %
maladie de Hodgkin	15	6,4 %
lymphome nodulaire (tous les types)	16	6,7 %

l'auteur constatait que les lymphomes malins thyroïdiens diffus se compliquent habituellement de récidives locorégionales ou d'extension tumorale à distance dans des délais plus brefs que les lymphomes malins nodulaires.

Ces données seront confirmées par les travaux de REDDY (1977) (109) ainsi que ceux de BURKE et BUTLER (1977) (19) ; Ces derniers notaient par ailleurs l'existence de 5 lymphomes malins thyroïdiens nodulaires qui se transformaient en une forme diffuse.

En ce qui concerne les localisations thyroïdiennes de la maladie de Hodgkin, le pronostic est fonction du stade histologique, établi à partir de l'étude histologique d'un ganglion lymphatique.

IV) ASSOCIATION LYMPHOME MALIN ET THYROIDITE

Nous avons signalé dans l'étude histologique des lymphomes thyroïdiens la présence d'un infiltrat lymphoïde de topographie et d'intensité variable, considéré fréquemment par les différents auteurs comme une "thyroïdite de Hashimoto d'accompagnement". Il est surtout très difficile de préciser s'il s'agit d'une authentique thyroïdite de Hashimoto car les observations complètes cliniques et histologiques sont trop peu nombreuses.

Quoiqu'il en soit, plusieurs auteurs accordent une valeur importante à la présence de cet infiltrat lymphoïde bénin péritumoral et ils signalent le meilleur pronostic dans leurs séries des cas de lymphomes malins thyroïdiens associés à ces lésions de "thyroïdite lymphocytaire". WOOLNER (1966) (160), à la suite de CRILE (1963) (30), rapporte 10 observations entrant dans ce cadre anatomoclinique ; 6 de ces malades sont en vie après 6 ans d'évolution et 2 malades sont revus 13 ans après le diagnostic initial. RAYFIELD (1971) (107), SHIN (1976) (127), TAYLOR (1976) (142), signalent également l'évolution plus lente des malades de leurs séries présentant des signes histologiques de thyroïdite d'Hashimoto, avec survies moyennes dépassant nettement le cap des 5 ans.

V) LE CHOIX THERAPEUTIQUE

Le danger est de sous-estimer l'extension du processus tumoral. Le bilan clinique, biologique, radiologique devra être complet. Ceci est bien illustré par les résultats obtenus par BURKE et BUTLER (1977) (19), puisque la survie globale à 5 ans parmi ses 35 patients est de 54 %, alors que parmi les 21 observations où l'investigation clinique fut complète, la survie à 5 ans est de 60 %.

A) LA CHIRURGIE

L'association chirurgie cobalt-thérapie donne les meilleurs résultats dans les formes locorégionales des lymphomes thyroïdiens. La thyroïdectomie totale seule, laisse quelques chances de survie au malade, alors que bien des malades ayant subi une thyroïdectomie subtotale sont morts avant 5 ans d'évolution, d'après CAPPELAERE (1972) (27), de même que KLEIN (1972) (66), TAYLOR (1976) (142).

B) LA COBALT-THERAPIE ET LA CHIMIOTHERAPIE

Pour TUBIANA (1974) (146), la fréquence des échecs après irradiation locale est de 10 % pour les lymphomes ganglionnaires et de 20 % pour les lymphomes extra-ganglionnaires dans leur ensemble. Ces échecs dépendent d'une mauvaise indication de la radiothérapie quant aux doses, aux champs nécessaires en fonction de l'extension tumorale, ou du fait d'une évaluation inexacte du stade clinique.

L'association chimiothérapie cobalt-thérapie dans les stades généralisés donne les meilleurs résultats (HOERNI 1974 - 56, BURKE et BUTLER 1977 - 19). Une bonne indication thérapeutique primitive est indispensable pour permettre à la chimiothérapie d'avoir toute son efficacité.

Si nous essayons d'étudier l'évolution de nos patients en fonction de ces facteurs de pronostic, nous constatons (tableau n° 18) :

- que notre 1re patiente est en vie avec 5 ans de recul malgré une extension extra-capsulaire. Toutefois il faut noter son jeune âge (38 ans), l'existence d'une forme cytologique à cellules non encochées de LUKES (d'assez bon pronostic), l'utilisation de doses élevées lors de la cobalt-thérapie. Rappelons que WOOLNER (1966) (160), a rapporté 4 cas de tumeurs inopérables avec survie prolongée après cobalt-thérapie ;

- que notre 2ième patiente présente une survie de 8 ans malgré la coexistense à la fin d'un envahissement extra-capsulaire et d'un envahissement ganglionnaire. Cette survie s'oppose ainsi à toutes les données publiées dans la littérature. Son âge de 59 ans, la réalisation d'un curage récurrentiel bilatéral, et l'application d'une cobalt-thérapie de 6 000 rads du fait de la suspicion initiale d'un carcinome anaplasique ont certainement joué un rôle dans cette survie ;

tableau n°18 : Applications des Facteurs du pronostic

à nos observations personnelles

Cas n° 1, Mme B.	- diagnostic précoce (1 mois) mais sur moignon - adénopathies juxtathyroïdiennes non envahies - stade II_E - inopéralbe - lymphosarcome à cellules non encochées de Lukes
Cas n° 2, Mme M.	- diagnostic précoce, 2 - 3 semaines - adénopathies récurrentielles bilatérales - stade II_E - extracapsulaire - lymphosarcome à grandes cellules de Diebold
Cas n° 3, Mr M.	- diagnostic tardif, 1 an - 3 adénopathies jugulo carotidiennes droites - stade II_E - encapsulé - lymphosarcome + nodulaire probable
Cas n° 4, Mme R.	- diagnostif tardif, 1 an - pas d'adénopathie - extracapsulaire - stade I_E - lymphosarcome + lymphoblastique
Cas n° 5, Mlle M.	- diagnostic précoce mais intervention tardive 6 mois après - adénopathies médiastinales supérieures - stade II_E - Hodgkin, type histologique scléronodulaire
Cas n° 6, Mme RG.	- diagnostic tardif, 6 mois - 2 adénopathies au pôle inférieur thyroïde - atteinte thymique - forme secondaire - stade : II_B en fait III_B, car atteinte splénique - Hodgkin à déplétion lymphocytaire

- Notre 4ième patient est décédé en 4 mois. Il s'agissait d'un lymphosarcome lymphoblastique, avec envahissement extracapsulaire, chez une malade de 71 ans, tout ceci concorde bien avec une évolution rapide ;

- La survie à 11 ans de notre 5ième patiente malgré l'atteinte médiastinale supérieure, est bien en accord avec une forme histologique scléro-nodulaire le jeune âge (21 ans) et le bon état du système immunitaire de notre malade (intradermo-réaction à la tuberculine positive), et une indication thérapeutique précise ;

- Quant à notre dernière patiente, l'atteinte secondaire du corps thyroïde, le type histologique (maladie de Hodgkin à déplétion lymphocytaire), l'atteinte thymique, l'envahissement ganglionnaire et thyroïdien extracapsulaire, puis splénique, expliquent l'évolutio rapide avec décès en 29 mois.

A la revue de ces observations, nous constatons qu'il n'est pas toujours aisé d'établir une relation entre l'évolution de nos patients et les facteurs du pronostic. Toutefois, cette étude permet de montrer que c'est la corrélation de l'ensemble de ces facteurs qui conditionne le pronostic.

V) CONCLUSION

Les lymphomes thyroïdiens isolés ne débordant pas la capsule thyroïdienne, survenant chez des sujets de moins de 60 ans, ont un pourcentage de survie de 90 % à 5 ans d'évolution. En cas de rupture capsulaire avec envahissement extrathyroïdien et en cas d'atteinte ganglionnaire lymphatique, le pourcentage de survie ne dépasse pas 27 % de survie à 5 ans.

A titre comparatif, la survie moyenne des lymphomes malin du corps thyroïde est plus élevée que celle des carcinomes anaplasiques où elle ne dépasse guère 8 mois dans 80 % des cas (WELTI - 1968 - 156), avec 100 % de mortalité à 5 ans (SIMONIN - 1975 - 129).

Parrapport aux autres lymphomes malins extraganglionnaires lymphatiques, les lymphomes thyroïdiens se placent au 4ième rang pour le pourcentage de survie, d'après FREEMAN (1971) (41) :

- peau 70 % de survie à 5 ans,
- glandes salivaires 67 % de survie à 5 ans,
- poumons 57 % " " " "
- corps thyroïde 48 % " " " "

Lorsque le lymphome malin reste localisé à la glande thyroïde seule, le pronostic paraît être meilleur que celui des lymphomes ganglionnaires lymphatiques au même stade clinique (60 % de survie à 5 ans au stade I, POUILLART 1975 - 103).

NOSOLOGİE

Les localisations thyroïdiennes secondaires des lymphomes malins ganglionnaires lymphatiques sont connues depuis longtemps. Par contre, l'existence des lymphomes malins primitifs du corps thyroïde a été mise en doute par la plupart des pathologistes pendant de nombreuses décénnies, et tout particulièrement par EWING (1940) (38) et son école. Toute tumeur isolée du corps thyroïde formée de cellules indifférenciées de petite taille était considérée par l'ensemble des pathologistes comme un carcinome anaplasique à petites cellules du corps thyroïde. Il faut attendre les travaux de MEISSNER (1962) (87) puis de DELARUE (1966) (34) et WOOLNER (1966) (160) pour admettre enfin l'existence des lymphomes malins primitifs du corps thyroïde. De nombreux auteurs soulèvent par ailleurs l'hypothèse d'une relation étroite entre la présence d'une thyroïdite chronique préexistante et l'apparition ultérieure d'un lymphome malin. (TAYLOR, 1976 - 142 ; BURKE et BUTLER, 1977 - 19).

I) PLACE NOSOLOGIQUE DES LYMPHOMES MALINS PRIMITIFS DU CORPS THYROIDE

La reconnaissance des lymphomes malins primitifs du corps thyroïde repose sur des arguments cliniques, évolutifs et histologiques.

A) SUR LE PLAN CLINIQUE ET EVOLUTIF

1) Parmi 44 observations de tumeurs thyroïdiennes massives infiltrantes rassemblées dans la littérature, 28 d'entre elles sont isolées et ne s'accompagnent d'aucune adénopathie, ni d'hépatosplénomégalie, ni d'atteinte médullaire.
Il en est de même des 10 observations de tumeurs thyroïdiennes nodulaires pluricentriques et de 11 cas de nodulesthyroïdiens uniques ,colligés dans la littérature médicale.

Dans tous les cas, le lymphome thyroïdien est isolé, et il ne s'agit pas d'une propagation locorégionale à la glande thyroïde d'un sarcome ganglionnaire lymphatique de voisinage. Rappelons que nous avons éliminé du groupe des lymphomes malins primitifs du corps thyroïde ceux qui s'accompagnent de localisations ganglionnaires médiastinales et axillaires homo ou contro-latérales.

2) L'évolution particulière des lymphomes malins thyroïdiens isolés permet de les individualiser des lymphomes thyroïdiens secondaires. L'extension tumorale se fait préférentiellement au tube digestif dans la moitié des cas environ, les localisations secondaires ganglionnaires lymphatiques à distance étant plus rares, ainsi que les atteintes secondaires du foie, de la rate ou du rein. Un tel mode évolutif est également totalement différent de celui des carcinomes anaplasiques du corps thyroïde, dont les métastases se localisent essentiellement aux os, au poumon et au foie.

Enfin, les données de la littérature nous permettent de regrouper 27 observations (sur 75 cas), dont la survie avoisine 8 ans sans récidive dont 19 tumeurs thyroïdiennes lymphomateuses isolées. BURKE et BUTLER (1977) (19) rapportent ainsi les observations de 5 malades personnels en vie à 5 ans sans récidive.

B) SOUS L'ANGLE HISTOLOGIQUE

1) Les techniques modernes d'immunofluorescence et les études en microscopie électronique apportent la preuve de la nature lymphoïde de la prolifération tumorale, et elles permettent ainsi de les distinguer formellement des processus carcinomateux anaplasiques du corps thyroïde. Insistons à nouveau sur l'importance de prélèvements et d'une technique parfaite pour éviter, si possible, les erreurs regrettables de diagnostic dûes à des artéfacts cytologiques.

2) En ce qui concerne la maladie de Hodgkin à localisation unique au corps thyroïde, il est difficile d'admettre son existence. FILLIOL (39) rapporte en 1966, 6 cas de localisations thyroïdiennes isolées pour la maladie de Hodgkin, mais 5 d'entre eux se compliquent d'une généralisation rapide de la maladie en moins d'un an. La dernière observation est celle de ROBERTS (1963)(114) qui rapporte une survie de 11 ans sans récidive ou apparition d'autres localisations ganglionnaires viscérales.

II) RELATION ENTRE THYROIDITE ET LYMPHOME MALIN DU CORPS THYROI

A) LES ASPECTS MORPHOLOGIQUES

1) L'étude de compte-rendus histologiques de très nombreuses observations de lymphomes malins de la glande thyroïde montre la fréquente association d'une thyroïdite chronique lymphocytaire d'accompagnement. A titre d'exemple, MIKAL (1964) (89) collige 44 cas sur 165 observations regroupées dans la littérature rapportant ce type d'association. MADARNAS (1975) (81) signale l'association d'une thyroïdite chronique lymphocytaire dans 50 % des cas et BURKE et BUTLER (1977) (19) l'observent dans 27 % de leurs cas personnels.

2) Les aspects histologiques de cette thyroïdite sont variables : ils vont de la présence de volumineux nodules lymphoïdes à gros centres clairs au voisinage du lymphome, à l'infiltrat lymphocytaire diffus, détruisant même la glande thyroïde. Le terme de thyroïdite de Hashimoto relevé si fréquemment dans la littérature nous paraît impropre : il ne pourrait être utilisé que pour les réactions lymphoïdes nodulaires à gros centre clair macrophagique, et dans ces cas, seules de très rares observations de la littérature s'accompagnent de la présence d'un tableau biologique correspondant, évocateur d'une véritable thyroïdite deHashimoto.

Fréquemment, ces nodules lymphoïdes munis d'un centre clair se développent au contact immédiat d'un lymphome malin folliculaire et il est possible d'observer des images de transition dont la nature bénigne ou maligne ne peut être précisée. Il en est de même pour les lymphomes malins diffus s'accompagnant d'un infiltrat lymphoïde réactionnel diffus de voisinage. BURKE et BUTLER (1977) (19) signalent ainsi 4 observations personnelles pour lesquelles il leur est impossible de préciser la nature bénigne ou maligne de l'infiltration lymphoïde thyroïdienne.

B) HYPOTHESE D'UNE FILIATION ENTRE THYROIDITE ET LYMPHOME MALIN DE LA GLANDE THYROIDE

1) De tels aspects histologiques transitionnels ou formes de passage trompeuses entre "lésions de thyroïdite" et lymphome malin thyroïdien sont à l'origine de l'hypothèse d'une filiation directe entre thyroïdite lymphocytaire et lymphome malin primitif ultérieur du corps thyroïde. BURKE et BUTLER (1977) (19) reprenant les travaux de CUSTER, BERNHARD, UHLMANN, à la suite de LUKES et COLLINS (1974) (80), émettent l'hypothèse d'une stimulation antigénique chronique avec prolifération de cellules immunologiquement compétantes, prédisposant au développement ultérieur d'un lymphome malin. Ils comparent ainsi l'association entre thyroïdite lymphocytaire chronique et lymphome malin, aux lymphomes survenant chez des patients présentant un syndrome de Sjögren (TALAL, 1401; 1964 ANDERSON, 3, 1971) car dans les deux cas, le lymphome malin survient après une stimulation antigénique prolongée et dans la maladie de Sjögren, un tel lymphome malin est souvent de type immunoblastique. (LUKES et COLLINS, 1974 - 80). Il existe cependant une différence entre ces deux types d'affection, car dans le syndrome de Sjögren le lymphome malin se développe à distance des glandes salivaires.

2) Une telle filiation entre thyroïdite et lymphome malin, en se basant sur des données uniquement morphologiques, nous paraît discutable, car l'infiltrat lymphocytaire observé

au voisinage du lymphome malin peut être de nature purement réactionnelle. Il est en effet fréquent de noter la présence d'amas lymphocytaires au voisinage de nombreux lymphosarcomes ganglionnaires lymphatiques ou viscéraux. DELARUE (1966) (34) notait déjà la présence fréquente d'un infiltrat lymphocytaire sur les pièces de thyroïdectomies effectuées pour des lésions bénignes du corps thyroïde, chez des malades âgées de plus de 50 an Pour cet auteur, cet infiltrat lymphocytaire ne peut être interprété comme l'expression d'une maladie de Hashimoto, et dans le cadre des lymphomes malins thyroïdiens, il semble correspondre à un processus réactionnel se développant au voisinage de la tumeur.

CONCLUSIONS

Les localisations thyroïdiennes des lymphomes malins non hodgkiniens et hodgkiniens représentent environ 1,5 à 7 % des tumeurs malignes d'apparence primitive de la glande thyroïde.

Ils posent à l'heure actuelle d'importants problèmes d'ordre diagnostique et thérapeutique difficiles à résoudre. A partir de 6 observations personnelles et de 150 cas publiés dans la littérature médicale, l'étude anatomo-clinique des lymphomes malins thyroïdiens a été envisagée. Les conclusions suivantes ont pu être proposées :

1) Du point de vue étiologique, ce sont des tumeurs ou bien d'apparence primitive ou bien secondaires apparaissant dans l'évolution d'un lymphome malin ganglionnaire lymphatique. Elles surviennent à tout âge, et se développent électivement chez les adultes âgés au delà de la soixantaine pour les lymphomes malins non hodgkiniens, et vers la quatrième décade de la vie pour les localisations thyroïdiennes de la maladie de Hodgkin. Elles atteignent électivement les malades de sexe féminin, dans une proportion de 4 femmes pour 1 homme.

2) Cliniquement elles se manifestent sous l'aspect d'une tumeur thyroïdienne de croissance rapide. Dans les meilleurs cas elles se présentent sous la forme d'une tumeur maligne qui conduit à l'intervention, qu'elle s'accompagne ou non de signes de compression. Le plus souvent elles évoluent sous une forme faussement rassurante, en imposant pour un goître ou une thyroïdite. La scintigraphie montre dans tous les cas des zônes hypo ou afixantes dénuées de spécificité.

3) Sous l'angle évolutif, les lymphomes malins du corps thyroïde se compliquent dans le tiers des cas de localisations digestives secondaires siégeant préférentiellement au niveau de l'estomac et de l'iléon. Les évolutions péjoratives se font plus volontiers par une dissémination ganglionnaire lymphatique que par une récidive locale. Pour l'ensemble des

observations colligées dans la littérature le taux moyen des malades en vie à 5 ans est de l'ordre de 50 %. Le pronostic est fonction de l'âge du sujet, de l'extension tumorale, de l'association éventuelle à une thyroïdite, et de l'architecture de la prolifération tumorale.

4) Sur le plan morphologique les lymphomes malins du corps thyroïde sont souvent pléomorphes, et leurs types cytologiques sont variés ; les prélèvements devront être nombreux et d'excellente qualité pour éviter des erreurs de diagnostic regrettables.

Le diagnostic rarement fait cliniquement repose uniquement sur l'analyse histologique. L'identification de la tumeur pose fréquemment des difficultés avec les carcinomes anaplasiques du corps thyroïde et parfois même des lésions bénignes telles que les thyroïdites. Parfois le diagnostic ne pourra être effectué qu'après une étude ultrastructurale de la tumeur thyroïdienne ou d'un ganglion lymphatique de voisinage, mettant en évidence les attributs morphologiques essentiels d'une cellule lymphoïde au niveau des éléments tumoraux. Parfois seule l'évolution permettra de trancher le débat.

5) Le traitement de ces tumeurs est essentiellement chirurgical puisque le diagnostic n'est jamais suspecté dans les formes apparemment primitives. Le choix de la cobalthérapie et de la chimiothérapie complémentaire s'effectuera

en fonction du bilan clinique et radiologique complet à la recherche d'autres localisations tumorales. En ce qui concerne la maladie de Hodgkin, le diagnostic, le traitement et le pronostic sont établis en fonction du stade clinique et du type histologique de l'affection déterminé à partir d'un prélèvement ganglionnaire lymphatique.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer
Dijon le, 3 mars 1978
Le Doyen,

UNIVERSITE DE DIJON
Faculté de Médecine

BIBLIOGRAPHIE

En ce qui concerne les publications restreintes antérieures à 1964, nous nous sommes référés à l'étude de MIKAL (S.) (1964), qui a passé en revue la littérature mondiale jusqu'à cette date.

1 - ABEL (W.G.), FINNERTY (J.)
Primary Hodgkin's disease of thyroïd.
New-York State J. Med., 1969, 69, 314-315.

2 - ADE (B.)
Thyroïdite chronique atrophiante évoluant en lymphoblastome.
Thèse Genève, 1941, n° 1733.

3 - ANDERSON (L.G.), TALAL (N.)
The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögrens syndrome.
Clin. exp. immunol., 1971, 9, 199-221.

4 - ANDRE (P.), PINEL (J.), LACCOUREYE (H.)
La chirurgie thyroïdienne élargie.
J. F. ORL, 1972, 21, 565-570.

5 - ANOKHIN (B.M.)
(Isolated lymphogranulomatosis of the thyroïd gland).
Vestn. Khr, 1977, 118 (n°1), 128 (Rus).

6 - ARRIGONI (L.)
Sarcoma of the thyroïd.
Minerva Medica, 1967, 58, 3835-3841.

7 - AYALA (A.), WELMA (S.J.)
Coexistant lymphoma, adenocarcinoma and struma lymphomato
J.A.M.A., 1968, 204, 829-831.

8 - BANFI (A.), BONADONNA (G.), CARNEUL (G.) and al.
Preferential sites of involvement and spread in malignant lymphoma.
Eur. J. Cancer, 1968, 4, 319.

9 - BAR-MEIR (S.), PINKHAS (J.), GOLAN (A.), DEVRIES (A.)
Malignant lymphoma presenting as unilateral exophtalmos and thyroïd nodule.
Hæmatologica Ital., 1975, 60, 85-87.

10 - BARTON (F.E.), FARMER (P.A.)
Plasmocytoma of the thyroïd gland.
Am. Surg., 1950, 132, 304.

11 - BEAUGIE (J. M.), BROWN (C.L.), DONIACH (I.), RICHARDSON (J.E.
Primary malignant tumors of the thyroïd : the relation ship between histological classification and clinical behaviour.
Br. J. Surg., 1976, 63, 173-181.

12 - BISBEE (A.C.) and al.
Malignant lymphoma of the thyroïd following irradiation.
Cancer, 1975, 35, 1296-1299.

13 - BLUM (M.), GOLDMAN (A.B.) and al.
Clinical applications of thyroïd echography.
New. Engl. J. Med., 1972, 287, 1164-1169.

14 - BOUCHE (J.), FRECHE (C.), BRUKER (J.), MASQUILIER (J.)
Localisation thyroïdienne de la maladie de Hodgkin (2 observations récentes).
Ann. Oto-laryngo., 1966, 83, 471-474.

15 - BREWER (D.B.), ORR (J.W.)
Struma reticulosa : reconsideration of indifferentiated tumors of thyroïd.
J. Path and Bact., 1953, 65, 193.

16 - BRILL (N.E.), BAEHR (G.), ROSENTHAL (N.)
Generalised giant lymph. follicle hyperplasia of lymph. nodes and spleen.
J. Am. Med. Assoc., 1925, 84, 688.

17 - BUFFAT (J.D.)
Goître et lymphogranulome.
Praxis, 1967, 56, 968-969.

18 - BUFFAT (J.D.), RAMSEYER (M.), MÜLLER (M.)
Tumeurs à petites cellules : carcinome anaplasique ou lymphome malin de la thyroïde et de l'estomac.
Praxis, 1968, 15, 520-523.

19 - BURKE (J.S.), BUTLER (J.J.) and FULLER (L.M.)
Malignant lymphomas of the thyroïd : a clinical pathologic study of 35 patients including ultrastructural observations.
Cancer, 1977, 39, 1587-1602.

20 - BURKITT (D.)
Long-term remissions following one and two dose chemotherapy for African lymphoma.
Cancer, 1967, 20, 756-759.

21 - CABANNE (F.), GERARD-MARCHANT (R.)
L'expérience anatomopathologique du groupe coopérateur des cancers thyroïdiens de l'O.E.R.T.C.
Ann. Endocr., 1974, 35, 463-468.

22 - CACHIN (Y.)
Formes oto-rhino-laryngologiques des hématosarcomes non hodgkiniens (chez l'adulte).
Rev. Prat., 1976, 26, 1411-1415.

23 - CADOTTE (M.) et coll.
Les cancers du corps thyroïde - Revue de 100 cas.
Union Med. Can., 1971, 100, 267-270.

24 - CAMERON (R.G.), SEEMAYER (T.A.), WANG (N.S.) and al.
Small cell. carcinoma of the thyroïd.
Human Pathol., 1975, 6, 731-774

25 - CAMPBELL (D.J.), SAGE (R.)
Thyroïd cancer : twenty years' experience in a general hospital.
Br. J. Surg., 1975, 62, 207-214.

26 - CANNEY (R.L.)
Reticulosarcoma of the thyroïd gland and stomach.
Brit. J. Surg., 1956, 43, 376.

27 - CAPPELAERE (P.), CLAY (A.), MADELAIN (M.), DEMAILLE (A.), OBEDIA (F.)
Les lymphosarcomes ou reticulosarcomes primitifs de la thyroïde.
Lille Chir., 1972, 27, 197-212.

27 bis - CARBONE (P.P.), KAPLAN (H.S.), MUSSHOFF (K.), SMITHERS (D.W.), and TUBIANA (M.)
Report of committee on Hodgkin's disease staging classification.
Cancer Res., 1971, 31, 1860-61.

28 - CORDIER (G.), DARGENT (M.), GARNIER (H.)
Les sarcomes thyroïdiens.
J. Chir. (Paris), 1966, 92, 205-254.

29 - COX (M.)
Malignant lymphoma of the thyroïd.
J. Clin. Pathol., 1964, 17, 591-601.

30 - CRILE (G. Jr.)
Lymphoma and reticulum cell. sarcoma of the thyroïd.
Surg. Gynecol. Obstet., 1963, 116, 449-450.

31 - CZIGONSY (J.)
Thyroïd reticular sarcoma with cutaneous metastasis.
ORV - Hetil, 1968, 109, 2771-2773.

32 - DAMESHEK (W.)
"Immunoblasts" and "immunocytes" on attempt at a functional nomenclature.
Blood, 1963, 21, 243.

33 - DEJEAN (Y.)
La lobectomie extracapsulaire.
J. F. ORL, 1974, 23, 791-795.

34 - DELARUE (J.), PINAUDEAU (Y.) et coll.
Réticulosarcome du corpsthyroïde.
Arch. Anat. Path., 1965, 13, 180-183.

35 - DEPISCH (D.), DINSTL (K.), KEMINGER (F.)
Sarcoma of the thyroïd.
Bull. Soc. int. Chir. Belg., 1974, 33, 112-118.

36 - DIEBOLD (J.)
Classification morphologique des hématosarcomes lymphoïdes non hodgkiniens.
New Press. Med., 1974, 3, 1818.

37 - DINSMORE (R.S.), DEMPSEY (W.S.), HAZARD (J.B.)
Lymphosarcoma of the thyroïd.
J. Clin. endocrinol., 1949, 9, 1043.

38 - EWING (J.)
Neoplastic disease.
W.B. Sounder ed. Philadelphia 1940, 992.

39 - FILLIOL (M.C.)
Contribution à l'étude des localisations thyroïdiennes de la maladie de Hodgkin.
Thèse Paris, 1966, n° 61.

40 - FRANCUCCI (G.)
Thymic reticulosarcoma located in the thyroïd gland.
Riv. Pat. Clin., 1966, 21, 724-737.

41 - FREEMANN (C.), BERG (J.W.), CUTLER (S.J.)
Occurence and prognosis of extranodal lymphomas.
Cancer, 1972, 29, 252-260

42 - FUJIMOTO (Y.), OKA (A.), OMOTOR (R.) and al.
Ultrasound scaning of the thyroïd gland as a new diagnostic approach.
Ultrasonic, 1967, 5, 177-180

43 - GERARD-MARCHANT (R.)
Données récentes sur l'histogénèse, la nomenclature et la classification des lymphomes malins non hodgkiniens.
Rev. Med. Toul, 1976, 12, 681-692.

44 - GIBSON (J.M.), PRINN (H.G.)
Maladie de Hodgkin de la glande thyroïde
Brit. J. Surg., 1968, 55, 236-238.

45 - GOUDIER (R.B.), ANGOURIDAKIS (C.E.)
Autoimmune thyroïditis associated with malignant lymphoma of thyroïd.
J. Clin. Pathol., 1970, 23, 377.

46 - GOUMOENS VON (E.)
Sekundäre Geschwülste der Schildrüse.
Scheiz. Med. Wochenschr., 1968, 98, 19-25.

47 - GRACHEVA (N.I.) and al.
(Reticulosarcoma of the thyroïd gland).
Vestn. Khr., 1976, 116 (n° 3), 116 (Rus.).

48 - GUERRIER (B.)
Cancer de la thyroïde : l'évidement ganglionnaire du cou.
J.F ORL, 1974, 23, 795-797.

49 - GUERRIER (Y.), MIROUZE (J.), PAGES (A.) JAFFIOL (C.) DEJEAN (Y.)
Goître kahlérien solitaire.
Ann. Endocr. (Paris), 1963, 4, 637-641.

50 - GUINOT (M.)
Les métastases intrathyroïdiennes.
Thèse Dijon, 1972, n° 22.

51 - HAZARD (J.B.)
In thyroïd neoplasia.
S. Youngand D.R. Inman. EDS New-York Academic Press 1968.

52 - HAZARD (J.B.), SCHILLDIKER (W.)
Plasmocytoma of the thyroïd.
Amer. J. Path., 1949, 25, 819.

53 - HEITZ and al.
Thyroïd cancer : a study of 573 thyroïd tumors and 161 autopsy cases observed over a thirty year period.
Cancer, 1976, 37, 2329-2337.

54 - HERRICK (W.C.)
Primary malignant lymphoma of the thyroïd gland.
J. Intern. Coll. Surg., 1964, 41, 657.

55 - HODKIN (Th.)
On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen.
Medico. Chir. Trans. Published by the Med. Chir. Soc. of London, 1832, 17, 68.

56 - HOERNI (B.) et coll.
Evolution des réticulosarcomes et des lymphosarcomes.
Analyse d'une série de 268 malades.
Bull. Cancer, 1974, 61, 61-68.

57 - HOFFMANN (E.) and al.
(Hodgkin's disease : frequences of histological subgroup and survival after the appearance of extranodal organ disease).
Schweiz Med. Wochenschr., 1976, 106, 1845-1846 (Ger) (Engl. Abstr.).

58 - INGENITO (G.), ROUX-SCHEINER (C.), BONNEAU (H.P.), POIRIER (R.)
Cancers secondaires de la glande thyroïde.
Gaz. Méd. Fr., 1975, 81, 3627-3644.

59 - JAFFE (B.), JAFFE (N.)
Head and neck tumors in children.
Pediatrics, 1973, 51, 731-740.

60 - JACKSON (H.), PARKER (F.)
Hodgkin's disease.
H. Pathology New Engl. J. Med., 1944, 231, 35-44.

61 - JONES and al.
405 cases of non Hodgkin's lymphomas IV.
Cancer 1973, 31, 806-823.

62 - KALININ (A.P.)
(Metastasis of malignant tumors to the thyroïd gland).
Sov. Med. 1970, 33, 136-138 (Rus.) (Eng. Abstr.)

63 - KAMINO (K.) and al.
(Case of reticular sarcoma of the thyroïd).
Jap. J. Chir. Med., 1974, 32, 866-869 (Jap.)

64 - KENYON (R.), ACKERMAN (L.V.)
Malignant lymphoma of the thyroïd apparently arising in struma lymphomatosa.
Cancer, 1955, 8, 964.

65 - KIRSBAUM (J.D.), MATSUO (T.), NISHIMURA (R.)
Reticulum cell. sarcoma of the thyroïd - A case report.
Acta. Path. Jap., 1969, 19, 537-545.

66 - KLEIN (T.) et coll
9 cas de localisation intrathyroïdienne de leucémies et d'hématosarcomes.
Bull. Cancer (Paris), 1972, 59, 169-185.

67 - LACCOUREYE (H.) et coll.
Tumeurs non epitheliales malignes de la glande thyroïde.
J.F. otorhino, 1972, 21, 543-548.

68 - LALLEMANT (Y.), GEHANNO (P.), HAPPICH (C.), CASSAT (B.)
Sarcomes du corps thyroïde.
Ann. ORL, 1973, 90, 511-518.

69 - LANGLANDS (A.O.), MACLEAN (N.)
Lymphoma of the thyroïd. An unusual clinical course in a patient possessing a 14/21 translocation.
Cancer U.S.A., 1976, 38, 259-264.

70 - LEMERLE (M.), GERARD-MARCHANT (R.)
Lymphosarcoma and reticulum cell. sarcoma in children. A retrospective study of 172 cases.
Cancer, 1973, 32, 1499-1507.

71 - LENNERT (K.), STEIN (H.), KAISERLING (E.)
Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphoma.
Brit. J. Cancer, 1975, 31, 29.

72 - LEWICKI (K.), KOSSAK (J.)
(Primary reticulosarcoma of the thyroïd gland).
Pol. Przegl. Chir., 1968, 40 (n° 7), 813-815 (Pol.).

73 - LINDAHL (F.)
Sarcoma of the thyroïd gland : twenty two cases in Denmark 1943-1968.
Den. Med. Bull., 1976, 23, 103-107.

74 - LINDSAY (S.), DAILEY (M.E.)
Granulomatous or giant cell. thyroïditis. A clinical and pathologic study of 37 patients.
Surg. Gynec. Obstet., 1954, 98, 197.

75 - LINDAY (S.), DAILEY (M.E.)
Malignant lymphoma of the thyroïd and its relations to Hashimoto's disease. A clinical and pathologic study of 8 patients.
J. Chir. Endocr., 1955, 15, 1332-1355.

76 - LOPEZ-MAJANO (V.) and al.
Subacute thyroïditis associated with lymphosarcoma of the thyroïd.
Int. Surg., 1975, 60, 172-176

77 - LOTZ (M.J.), CHABNER (B.) DEVITA (V.J.), JOHNSON (R.E.), BERARD (C.W.)
Pathological staging of 100 consecutive untreated patients with non Hodgkin's lymphomas extra-medulary sites of disease.
Cancer, 1976, 37, 266-270.

78 - LUETJE (C.H.), ERICKSON (C.)
Current Management of non Hodgkin malignant lymphoma of the head and neck.
Arch. Otolaryngol., 1975, 101, 11-14.

79 - LUKES (R.J.), BUTLER (J.J.) and HICKS (E.B.)
Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture.
Cancer, 1966, 19, 317-344.

80 - LUKES (R.J.) and COLLINS (R.D.)
Immunologic characterization of human malignant lymphomas.
Cancer, 1974, 34, 1488-1503.

81 - MADARNAS (P.)
Lymphomes ou carcinomes anaplasiques de la thyroïde.
Vie Méd. Canada, 1975, 4, 24-26.

82 - MASSON (P.)
Tumeurs humaines
Maloine Edit. Paris 1956.

83 - MATHE (G.), SEMAN (G.)
Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes.
Maloine Edit. Paris 1963.

84 - MATHE (G.) and al.
Non Hodgkin hematosarcomas - Classification of the reference Center of the World Health Organization.
Ann. Anat. Pathol. Paris, 1976, 21 (n° 3), 285-300.

85 - MESSARIS (G.), EVANGELOU (G.M.)
Incidence of carcinoma in cold nodules of the thyroïd gland.
Surgery, 1973, 74, 447-448.

86 - METCALFE (D.)
Reticular tumors in mice subjected to prolonged antigen stimulation.
Brit. J. Cancer, 1961, 15, 769.

87 - MEISSNER (W.), PHILIPPS (M.J.)
Diffuse small cell. carcinoma of the thyroïd.
Arch. Anat. Pathol., 1962, 74, 291.

88 - MEZIOU (M.)
Cancer de la thyroïde à début ganglionnaire.
Thèse Toulouse, 1968, n° 2059.

89 - MIKAL (S.)
Primary lymphoma of the thyroïd gland.
Surgery, 1964, 55, 233-238.

90 - MISSET (J.L.), POUILLART (P.), AMIEL (J.L.), SCHWARZENBERG (L.), HAYAT (M.) et coll.
Combinaison d'adriamycine, de V M 26, de cyclophosphamide et de prednisone pour la chimiothérapie des lymphosarcomes disséminés. (St III - IV).
Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 3117 - 3120.

91 - MORE (J.R.S.), DAWSON (D.W.), RALSTON (A.J.), GRAIG (I.)
Plasmocytoma of the thyroïd.
J. Clin. Pathol. G.B., 1968, 21, 661-667.

92 - MORTENSEN (J.D.), WOOLNER (L.B.), BENNETT (W.A.)
Secondary malignant tumors of thyroïd gland.
Cancer, 1956, 9, 306-309.

93 - MÜLLER (M.)
Carcinome anaplasique à petites cellules de la thyroïde.
Schweiz Med. Wschr, 1968, 98, 450-457.

94 - MUSSHOFF (K.)
Prognostic and therapeutic implications of staging in extranodal Hodgkin's disease.
Cancer Res., 1971, 31, 1814-1827.

95 - NAYLOR (B.)
Secondary lymphoblastomatus involvement of the thyroïd gland.
A.M.A. Arch. Path., 1959, 67, 432.

96 - NOWAK (G.), BAKOWSKA (B.)
Nienablomkowe nowotwory tarczy cy w. materiale instytat onkologü w. warszowie wokresie od 1947-1966.
Nowotwory, 1974, 24, 187-190 (Eng. Abstr.)

97 - NYOUNAI-HANDY (F.)
Les hematosarcomes de la thyroïde.
Thèse Paris 1972, n° 2134.

98 - OBEDIA (F.)
Les lymphosarcomes et réticulosarcomes primitifs de la thyroïde.
Thèse Lille, 1972, n° 42.

99 - OBERLING (G.)
Les réticulosarcomes et les réticulo-endothéliosarcomes de la moelle osseuse, (sarcomes d'Ewing).
Bull. Ass. Fr. Cancer, 1928, 17, 259.

100 - ODINOKOWA (V.A.), PIROGOV (A.I.)
Reticulosarcoma of the thyroïd gland.
Probl. Endokr. Gormanoter, 1966, 12, 58-61.

101 - PORTMANN (U.V.)
Experiences in the treatment of malignant tumors of the thyroïd gland.
AM J. Rœntgenol, 1941, 46, 454.

102 - POUILLART (P.)
Le traitement des lymphoréticulosarcomes de l'adulte.
Rev. Prat., 1976, 26, 1393-1401.

103 - POUILLART (P.), AMIEL (J.L.), MATHE (G.), TUBIANA (M.)
Le traitement des lymphoréticulosarcomes de l'adulte, à l'exclusion des formes du carrefour aérodigestif supérieur.
Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 247-252.

104 - PUTELAT (R.), FERRY (C.), MICHIELS (R.), PIARD (A.), SAW (M.), CHALON (B.)
Les métastases intrathyroïdiennes des cancers.
Méd. int. Fr., 1971, 6, 327-342.

105 - RAFLA (S.)
Anaplastic tumors of the thyroïd.
Cancer U.S.A., 1969, 23, 668-677.

106 - RAPPAPORT (H.)
Tumors of the hematopoietic system.
In : Atlas of tumors Pathology Washington D.C.
Armed Forces Institute of Pathology, 1966.

107 - RAYFIELD (E.J.), NISHIYAMA (R.H.), SISSON (J.C.)
Small cell. tumors of the thyroïd, a clinicopathologic study.
Cancer, 1971, 28, 1023-1030.

108 - RASCHELLA (D.)
(Sarcomas of the thyroïd gland)
Clin. Otorhinolaryngo., 1969, 21, 121-128. (Ital.)

109 - REDDY (S.), VIRENORA-SAXENA (S.), PELLENIERE (E.V.), ENDRICKSON (F.R.)
Early extranodal and nodal non Hodgkin's lymphomas
Cancer, 1977, 40, 98-104.

110 - REED (D.)
On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis.
Johns Hodgkin's Hosp. Rep., 1902, 10, 133.

111 - REIFFERS (J.), PARSI (B.), HUGUES (A.), HOERNI (B.)
Localisation thyroïdienne de la maladie de Hodgkin.
Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 1590.

112 - RICE (C.O.)
Lymphosarcoma of the thyroïd gland.
Virchow's Arch. Anat. Path., 1932, 286, 459.

113 - ROBERTS (L.)
Primary lymphosarcoma of the thyroïd gland.
Postgrand M.J., 1961, 37, 481.

114 - ROBERTS (T.W.), HOWARD (R.G.)
Maladie de Hodgkin primitive de la thyroïde.
Une observation et revue de la littérature.
Ann. Surg., 1963, 157, 625-632.

115 - ROSENBERG (S.A.), DIAMOND (H.D.), JASLOWTZ (B.), CRAVER (L.F.)
Lymphosarcoma. A review of 1269 cases.
Med., 1961, 40, 31-84.

116 - ROUESSE (J.), GERARD-MARCHANT (R.), CHEVAILIER (A.) SELIGMANN (M.)
Maladie des Chaînes lourdes Gamma avec atteinte thyroïdienne.
Rev. Europ. Etud. Clin. Biol., 1972, 17, 405-411.

117 - ROULET (R.)
Das Primare Retothelsarkom des lymphknoten.
Wirchow's Arch., 1930, 15, 277.

118 - ROULLEAU (Y.)
Tumeurs secondaires du corps thyroïde.
Thèse Angers, 1970, n° 5.

119 - ROUX-SHEINER (C.)
Cancers secondaires du corps thyroïde.
Thèse Marseille, 1973, n° 274.

120 - SASAKI (C.) and al.
(Clinical studies of malignant lymphoma of thyroïd origin
Surg. Ther. (Osaka), 1970, 23, 610-617 (Jap.)

121 - SASSE (W.), KRUPKE (H.J.), HARTUNG (H.)
Plasmocytose der Schilrüse.
Chirurg. Dtsch, 1973, 44, 52-54.

122 - SCOTT (J.S.)
Radiotherapy malignant lymphoma of thyroïd gland.
Br. J. Radiol., 1971, 44, 820.

123 - SHAW (R.C.), SMITH (F.B.)
Plasmocytoma of the thyroïd gland : Report of a case.
Arch. Surg., 1940, 40, 646.

124 - SHIMAOKA (K.), SOKAL (J.), PICKREN (J.)
Metastatic neoplasms in the thyroïd gland.
Pathological and clinical findings.
Cancer, 1962, 15, 557-565.

125 - SHIMAOKA (K.), VANHERLE (A.J.), DINDOGRU (A.)
Thyrotoxicosis secondary to involvement of the thyroïd with malignant lymphoma.
J. Chir. Endocr., 1976, 43, 65-68.

126 - SHIMKIN (M.D.), ROBERT (H.), SAGERMANN (M.D.)
Lymphoma of the thyroïd gland.
Radiology, 1969, 92, 816-821.

127 - SHIN (K.H.) and al.
Malignant lymphoma of the thyroïd gland.
The Canadian Journal of Surgery, 1976, 19, 442-446.

128 - SILVERBERG (S.G.)
Metastatic tumors in the thyroïd.
Pacif. Med. Surg., 1966, 74, 175-180.

129 - SIMONIN (R.), SAN-MARCO (J.L.), HEIM (M.)
Le pronostic des cancers thyroïdiens.
Rev. Fr. Endocrinol Clin., 1975, 16, 31-40.

130 - SMEJKAL (V.) and al.
(Reticulosarcoma in thyroïd gland region. Cytodiagnosis)
Wien Klin. Wochenschr,. 1971, 83, 406-407 (Ger.)

131 - SMITHERS (D.W.)
Malignant lymphomas ot the thyroïd gland.
Monogr. Neoplast Dis War Sites, 1970, 6, 103-129.

132 - SMYRNIS (S.A.) and al.
Thyrolymphography.
AM J. Surg., 1975, 129, 646-650.

133 - SOUMAR (J.) and al.
Les sarcomes : diagnostic des maladies malignes du corps thyroïde à l'aide de la ponction biopsie et de la scintigraphie à l'iode 131.
Maroc Med., 1971, 546, 313-318.

134 - SOUSTELLE (J.), VUILLARD (P.), POUSSET (G.), MACHENAUD (A.) GEBUHER (J.C.)
Paralysie recurrentielle gauche, première manifestation clinique d'un réticulosarcome thyroïdien droit.
Lyon Chir., 1971, 67, 143-145.

135 - STERNBERG (C.)
Uber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie Verlauf und Tuberculose des lymphotischen apparatus.
Zeitschr. F. Heilk, 1898, 19, 21.

136 - STOUT (A.P.)
Sarcomas of the soft parts.
J. Missouri State Med. Assoc., 1947, 44, 329-334.

137 - STOUT (A.P.)
Tumors of the soft tissues.
Atlas of tumors pathology Washington D. C.
Armed Forces Institue of Pathology, 1953, sect. 2.

138 - SYMMERS (D.)
Follicular lymphoadenamegaly with splenomegaly. A newly recognized disease of the lymphatic system.
Arch. Path., 1927, 3, 816.

139 - TAKAHASHI (Y.) and al.
A case of reticulum cell. sarcoma fo the thyroïd originating from Hashimoto's disease.
J. Jpn. Soc. Cancer, Ther., 1977, 12, 6-11.

140 - TALAL (N.), BUNIM (J.J.)
The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome.
Ann. J. of Med., 1964, 36, 529-540.

141 - TANIMURA (A.), TANAKA (T.) and al.
Hodgkin's disease of the thyroïd.
Med. Kurume J., 1974, 21, 35-40.

142 - TAYLOR (I.)
Malignant lymphoma of the thyroïd.
Br. J. Surg., 1976, 63, 932-933.

143 - THOMAS (C.J.), BUCKWALTER (J.A.)
Poorly differentiated neoplasms of the thyroïd gland.
Ann. Surg. U.S.A., 1973, 177, 632-642.

144 - TREISSER (C.)
Hodgkin hematologie, Hodgkin avec atteintes viscérales.
Thèse Paris, 1969, n° 264.

145 - TUBIANA (M.)
Bilan des lymphomes.
Vie Méd., 1974, 13, 1611-1616.

146 - TUBIANA (M.), POUILLART (P.), HAYAT (M.) et coll.
Résultats de la radiothérapie dans les stades I et II des lymphosarcomes et réticulosarcomes.
Bull. Cancer, 1974, 61, 93-110.

147 - VERONESI (U.), CASCIHELLI (N.), PREDA (F.)
Primary Hodgkin's disease of the thyroïd.
Tumori, 1966, 52, 145-149.

148 - VILLARD (G.)
Le sarcome thyroïdien : Fréquence et problèmes de diagnostic histologique.
Schweiz Med. Wschr., 1970, 100, 369-376.

149 - VIRCHOW (R.)
Die Krankhaften Geschwülste.
Berlin, Hirschweld, 1863.

150 - VOEGT (H.)
Extramedulläre Plasmocytome.
Virchow's Arch. Path. Anat., 1938, 302, 497.

151 - VOISIN (M.) and al.
Anaplastic epithelioma of the thyroïd gland six years after cervical irradiation for malignant lymphoma.
Can. Med. Assoc. J., 1975, 113, 648-652.

152 - VURSANOVIC (M.M.)
Malignant lymphoma Hodgkin's disease, originating in the thyroïd region of a child.
In : Clin. pediatr. (Oncol. res. diagn. treat. prognosis malignant tumors child 5th ann. radiother symp. Mount. Kiscony).
Futura Publ. Co., 1972, 151, 163.

153 - WALT (A.J.), WOOLNER (L.B.), BLACK (B.M.)
Primary malignant lymphoma of the thyroïd gland.
Cancer 1957, 10, 663.

154 - WEGELIN (C.)
Handbuch der speziellen pathologischen.
Anatomie und histologie.
J. Springer Ed. Berlin, in Henke, lubarsch, 1926, 361.

155 - WELCH (J.W.), CHEVSKI (E.), HELLWIG (C.A.)
Malignant lymphoma of the thyroïd.
Surg. Gyn. Obst., 1958, 106, 70.

156 - WELTI (H.) MULLER (M.)
Cancer de la thyroïde. Classification et pronostic d'une série de 603 cas.
Presse Med., 1968, 76, 2003-2005.

157 - WINSHIP (T.), GREENE (R.)
Reticulum cell. sarcoma of the thyroïd.
Br. J. Cancer, 1955, 9, 401.

158 - WOOD (N.L.W.), COLTMAN (C.H.)
Localized primary extranodal Hodgkin's disease.
Ann. int. Med. U.S.A., 1973, 78, 113-118.

159 - WOOLNER (L.B.), CONAHEY (M.C.), BEAHRS (O.H.)
Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroïditis) and related thyroïdal discorders.
J. Clin. Endocrinol, 1959, 19, 53.

160 - WOOLNER (L.B.), Mc CONAHEY (W.M.), BEAHRS (O.H.), BLACK (B.M.
Primary malignant lymphoma of the thyroïd.
Review of 46 cases.
Am. J. Surg., 1966, 111, 502-523.

161 - WONG (D.), FULLER (L.), BUTLER (J.J.), SHULLENBERGER (C.C.)
Extranodal non Hodgkin's lymphomas of the head and neck.
Cancer, 1975, 123, 471-481.

162 - WYCHULIS (A.R.), BEAHRS (O.H.), WOOLNER (L.B.)
Metastasis of Carcinoma to the thyroïd gland.
Am. Surg., 1964, 160, 169-177.

163 - YAMAGIWA (H.) and al.
(Reticulasarcoma of the thyroïd gland).
SHUJUTSU Jap., 1971, 25, 1512-1514. (Jap.)

164 - ZAGREBIN (V.M.) and al.
(Reticulosarcoma of the thyroïd gland).
Arkh Pathol., 1976, 38, 87-88 (Rus.).

165 - ZARIDZE (D.G.) and al.
("Small" cancer of the thyroïd gland).
Arkh Pathol., 1973, 35, 24-28 (Eng. Abstr.) (Rus.).

-:-:-:-:-

pages

INTRODUCTION..... 1

HISTORIQUE

I - IDENTIFICATION DES LYMPHOMES MALINS GANGLIONNAIRES..... 2

II- LOCALISATIONS THYROIDIENNES DES LYMPHOMES MALINS..... 3

OBSERVATIONS

EPIDEMIOLOGIE.....

I - EPIDEMIOLOGIE DES LYMPHOMES MALINS PRIMITIFS DU CORPS THYROIDE

A) FREQUENCE..... 35
B) L'AGE..... 39
C) LE SEXE..... 41
D) GOITRE ANCIEN ET LYMPHOMES MALINS..... 42
E) EXISTENCE D'UNE IRRADIATION ANTERIEURE... 44

II- EPIDEMIOLOGIE DES LYMPHOMES MALINS SECONDAIRES DU CORPS THYROIDE

A) FREQUENCE..... 45
B) AUTRES FACTEURS..... 48

ETUDE CLINIQUE

I - LES LYMPHOMES MALINS PRIMITIFS DU CORPS THYROIDE

A) CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE..... 49
B) LA TUMEUR..... 52
C) LA SCINTIGRAPHIE..... 53
D) AUTRES MOYENS D'INVESTIGATION..... 61
E) LE RETENTISSEMENT DU LYMPHOME MALIN
1) Retentissement loco-régional..... 63
2) Retentissement général..... 71

II- LES LYMPHOMES MALINS SECONDAIRES DU CORPS THYROIDE..... 74

III- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL..... 77

IV- CONCLUSION..... 83

DIAGNOSTIC ANATOMO-CLINIQUE

MACROSCOPIE

I - LE POIDS DE LA TUMEUR THYROIDIENNE..... 85

II- LES FORMES MACROSCOPIQUES..... 85

Pages

MICROSCOPIE

I - RAPPEL DES CLASSIFICATIONS

A) CLASSIFICATION DES TUMEURS THYROIDIENNES.. 91
B) CLASSIFICATION DES LYMPHOMES MALINS HODGKINIENS..... 92
C) CLASSIFICATION DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS..... 92
D) CONCLUSION..... 104

II- APPLICATION DE CES CLASSIFICATIONS AUX LYMPHOMES MALINS DU CORPS THYROIDE..... 107

III- APPORT DE LA MICROSCOPIE AU DIAGNOSTIC DE LYMPHOME THYROIDIEN

A) LYMPHOMES MALINS NODULAIRES OU FOLLICULAIRES..... 108
B) LYMPHOMES MALINS DIFFUS..... 110

IV- LES LOCALISATIONS THYROIDIENNES DE LA MALADIE DE HODGKIN..... 118

V - CONCLUSION..... 120

EVOLUTION

I - LES TUMEURS QUI RESTENT PRIMITIVES ET SANS RECIDIVE..... 121

II- LES TUMEURS QUI RECIDIVENT ET/OU SE GENERALISENT..... 122

BILAN

I - L'INTERROGATOIRE..... 131

II- L'EXAMEN CLINIQUE..... 131

III- LES EXAMENS BIOLOGIQUES..... 132

IV- LE BILAN RADIOLOGIQUE..... 134

V - ROLE DE LA CHIRURGIE DANS CE BILAN..... 139

THERAPEUTIQUE

I - MOYENS THERAPEUTIQUES

A) LA CHIRURGIE..... 145
B) LA RADIOTHERAPIE..... 153
C) LA CHIMIOTHERAPIE..... 159
D) L'HORMONOTHERAPIE..... 163
E) L'IMMUNOTHERAPIE..... 165

II- LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES..... 165

FACTEURS DU PRONOSTIC

pages

I - L'AGE ET LE SEXE..... 169
II- LE STADE CLINIQUE, L'EXTENSION GANGLIONNAIRE, ET LES SIGNES GENERAUX..... 170
III- LES ASPECTS HISTOLOGIQUES..... 171
IV- ASSOCIATION LYMPHOME MALIN ET THYROIDITE... 175
V - CHOIX THERAPEUTIQUE..... 176
VI- CONCLUSION..... 180

NOSOLOGIE

I - PLACE NOSOLOGIQUE DES LYMPHOMES MALINS PRIMITIFS DU CORPS THYROIDE..... 180
II- RELATIONS ENTRE THYROIDITE ET LYMPHOME MALIN DU CORPS THYROIDE..... 183

CONCLUSIONS..... 186